

А. С. Саратиков
Е. А. Краснов

РОДИОЛА РОЗОВАЯ

ТОМСКИЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ИНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГИИ ТОМСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА
АМН СССР

А. С. САРАТИКОВ, Е. А. КРАСНОВ

РОДИОЛА РОЗОВАЯ — ЦЕННОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ РАСТЕНИЕ

(ЗОЛОТОЙ КОРЕНЬ)



ИЗДАТЕЛЬСТВО ТОМСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Томск-1987

УДК 582 : 715 : 633.88

Саратиков А. С., Краснов Е. А. **Родиола розовая — ценное лекарственное растение: Золотой корень.** — 3-е изд., испр. и доп. — Томск: Изд-во Том. ун-та, 1987. 254 с.—1 р. 40 к. 80000 экз. 4108000000.

Из растений, вошедших в широкую медицинскую практику в последнее десятилетие, значительный интерес представляет родиола розовая (золотой корень), напоминающая по характеру действия препараты группы женьшеня.

Настоящая книга, являясь переработанным и дополненным изданием «Золотого корня» (Томск, 1974), отражает современные достижения в изучении этого ценного растения. В ней представлена подробная ботаническая и фармакогностическая характеристика родиолы розовой и ее сырья. Приведены результаты всесторонних фармакологических исследований препаратов родиолы, некоторых других представителей группы женьшеня (элеутерококк, левзея) и синтетического психостимулятора пиридрола. Изложены материалы клинических испытаний препаратов родиолы, показания и противопоказания к их применению. Одна из глав посвящена вопросам интродукции родиолы розовой и мерам по охране, даны агротехнические рекомендации по выращиванию ее.

Для специалистов разного профиля — фармакологов, ботаников, фитохимиков, изучающих лекарственные растения, и широкого круга врачей, применяющих психостимуляторы в своей практике.

Рецензент—заслуженный деятель науки РСФСР, профессор А. В. Положий

С $\frac{4108000000}{177(012)-87}$ 103—87

Глава I

ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОЕ И ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РОДИОЛЫ

Морфолого-анатомическая характеристика

Родиола розовая, или золотой корень, скрипун (Rhodiola rosea L.) — многолетнее травянистое растение (рис. 1, 2) из семейства толстянковых (Crassulaceae). Всего в семействе Crassulaceae насчитывается до 1500



Рис. 1. Родиола розовая в природных условиях

видов, объединенных в 35 родов [Тахтаджян А. Л., 1966; Виноградова В. М., 1981]. Характерный облик представителей семейства толстянковых отражен в его названии: слово «crasus» на латинском языке означает «толстый». Мясистые, сочные стебли и листья характерны для представителей этого семейства.

На территории нашей страны произрастает 10% общего количества видов толстянковых (148), большая часть которых принадлежит к двум родам: родиоле (Rhodiola) — 22 вида и очитку (Sedum), представлен-



Рис. 2. Rhodiola rosea L.: *1* — общий вид; *2* — верхняя часть генеративного побега; *3* — листовка с семенами; *4* — группа листовок; *5* — мужской цветок; *6* — лепесток; *7* — чашелистик; *8* — тычинка; *9* — плодолистик; *10* — подпестичная чешуйка

ному 63 видами [Черепанов С. К., 1981]. Указанные два рода близки между собой. Предполагают, что род Rhodiola связан происхождением с одним из горных видов Sedum.

На основании ареала, экологии и внутривидовой структуры можно заключить, что родиола розовая получила видовую самостоятельность в высокогорьях Южной Сибири, откуда растение мигрировало как в долготном направлении по горным массивам, так и к северу по горным хребтам Приенисейской и Восточной Сибири до Арктики [Положий А. В. и соавт., 1985]. Условия произрастания наложили свой отпечаток на растение, приведя к разнообразию морфологических черт, так что родиола розовая является чрезвычайно полиморфным видом. Отдельные географические расы его уже выделены в ранг самостоятельных, но в современном объеме родиола розовая остается экологически пластичным и полиморфным видом. В зависимости от условий обитания у родиолы розовой в значительных пределах изменяются такие признаки, как кустистость, высота побегов, форма листьев, количество цветков, мощность корневой системы. Существенные морфологические изменения проявляются также в условиях интродукции растения. Так, при выращивании родиолы розовой в культуре Полярно-альпийского ботанического сада установлено [Шавров Л. А., 1967], что растение имеет тенденцию в сторону увеличения габитуса и отдельных органов—высоты стебля, размера листьев, диаметра соцветия. Морфологическая изменчивость растения сохраняется и при выращивании различных образцов в одинаковых условиях питомника [Коряк А. Д., 1977]. Дальнейшее углубленное эколого-географическое и химическое изучение, очевидно, приведет к необходимости дифференциации этого вида на ряд внутривидовых форм, а возможно, и к вычленению самостоятельных видов [Положий А. В., Суров Ю. П., 1972].

Корневая система родиолы розовой состоит из ветвящегося корневища и немногочисленных корней. Корневище мощное, клубневидное, с большим количеством придаточных почек возобновления. Размеры и масса корневищ сильно варьируют в зависимости от местообитания растений. Максимальная масса многолетних подземных частей достигает 2,5—3,5 кг [Степанов Э. В., Крылов Г. В., 1973; Тимошок Е. Е., 1973] [1], а в среднем

[1] Н. В. Ревякина (1973) описала экземпляр родиолы розовой, который имел корневище массой 3,69 кг, 95 цветущих и 180 вегетирующих побегов. Рос он на морене ледника Томич (Центральный Алтай) на высоте 2200 м.

корневища весят от 70 до 400 г [Ревякина Н. В., 1973]. В процессе жизнедеятельности корневища родиолы ежегодно нарастают сверху и разрушаются снизу, что затрудняет определение их возраста.

Поверхность корневищ гладкая, серовато-бежевого цвета с золотистым отблеском. При соскабливании наружного слоя пробки обнаруживаются ее внутренние слои лимонно-желтого цвета. Запах характерный, немного напоминающий запах розового масла (отсюда произошло видовое название — rosea), вкус горьковато-вяжущий, излом ровный, белого цвета.

Анатомическое исследование корневой системы родиолы розовой проведено Л. А. Хныкиной и М. И. Зотовой (1966). Корневище имеет пучковое строение. Сосудисто-волокнистые пучки расположены кольцом и пересечены сплошным кольцом камбия. Чаще в корневище имеется по два ряда проводящих пучков, пересеченных сплошным кольцом камбия (рис. 3,А).

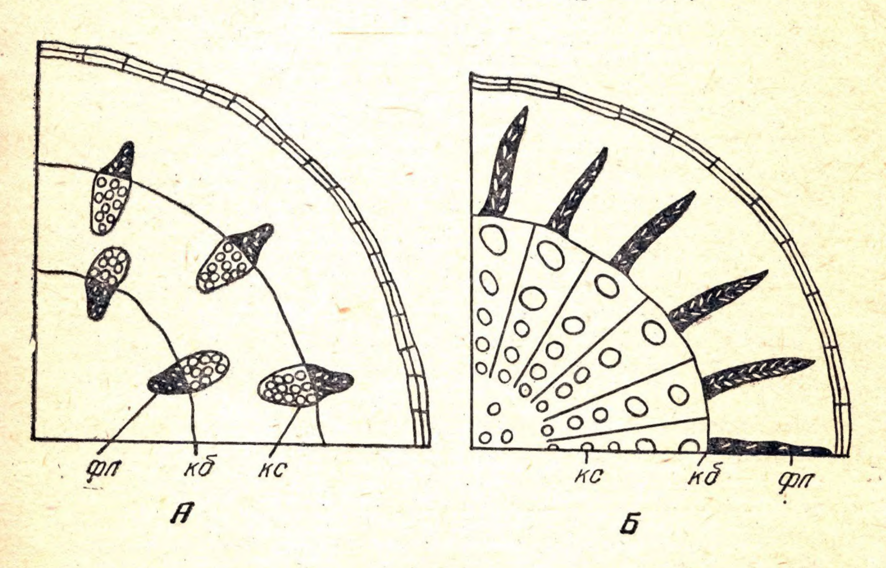


Рис. 3. Схемы поперечных срезов корневища (А) и корня (Б): фл — флоэма, кб — камбий, кс — ксилема

Сосудисто-волокнистые пучки второго ряда имеются не на всем протяжении корневища, они то исчезают, то появляются вновь, т. е. клубневидные отростки кор-

невища разветвлены. В результате постепенной перегруппировки сосудов второй, внутренний, ряд проводящих пучков может постепенно исчезать. Ксилемные элементы пучков первого ряда ориентированы к сердцевине, у пучков второго ряда — к периферии.

Проводящие пучки — коллатеральные, сосуды ксилемы — со спиральными и кольчатыми утолщениями. Элементы флоэмы мелкие и расположены в виде удлиненных участков (рис. 4, А). Паренхимные клетки ко-

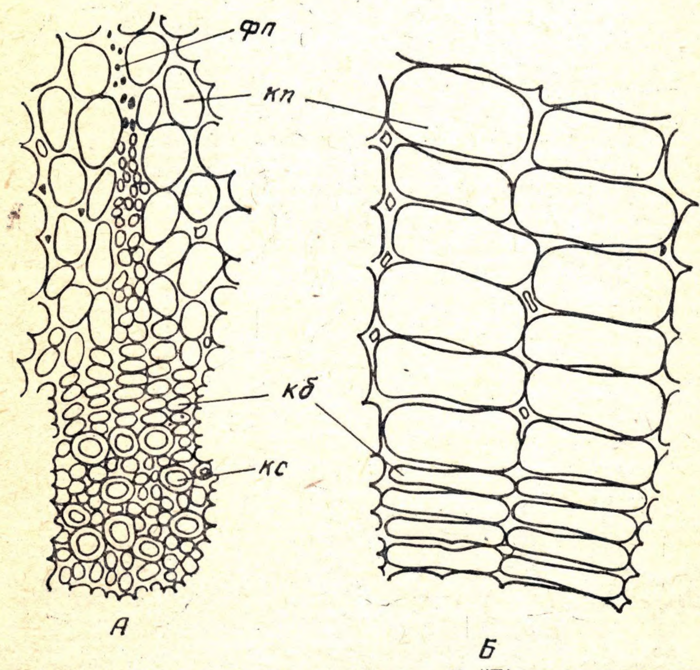


Рис. 4. Поперечный (А) и радиальный (Б) срезы корневища в области сосудисто-волокнистого пучка. Увел. 280. Обозначения те же, что на рис. 3; кп — клетки паренхимы

ры и сердцевины на поперечных срезах крупные, округлой или овальной формы с межклетниками. На продольных радиальных срезах они имеют аналогичное строение (рис. 4,Б).

Паренхимные клетки коры и сердцевины содержат крахмал. Крахмальные зерна — простые, мелкие, ок-

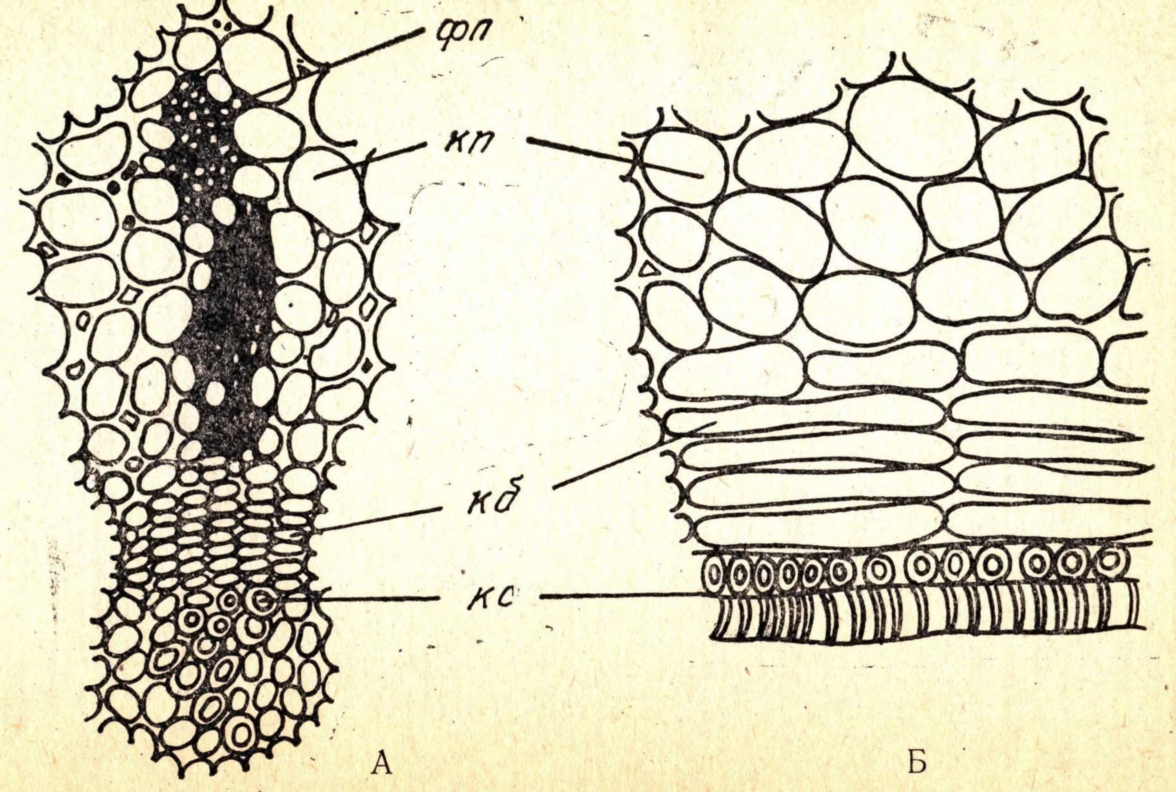


Рис. 5. Поперечный (А) и радиальный (Б) срезы корня в области камбия. Увел. 280. Обозначения те же, что на рис. 3 и 4

руглой и овальной формы, диаметром от 5 до 20 мкм. Наиболее мелкие зерна округлой формы, остальные овальной или в виде неправильных многоугольников. Старые корневища покрыты чешуйчатой коркой, состоящей из нескольких слоев перидермы.

В центре корня сосуды ксилемы расположены беспорядочно, к периферии их расположение становится строго радиальным (см. рис. 3,Б). Сосуды со спиральными и кольчатыми утолщениями. Камбий образует сплошное кольцо. Флоэма имеет вид узких лучей. Проводящие элементы флоэмы мелкие, но хорошо различимы при большом увеличении микроскопа (рис. 5,А). При переходе растения в фазу цветения более старые элементы флоэмы подвергаются облитерированию: их оболочки становятся сильно утолщенными, а полости клеток — едва различимыми. Подобное явление при изучении рода Rhodiola наблюдала Г. М. Борисовская (1960).

Клетки коры крупные, округлой или овальной формы на поперечных срезах и почти четырехугольные, тангентально вытянутые на радиальных срезах (рис. 5,Б). Корень родиолы розовой покрыт коркой. И вероятно, вследствие того, что она постепенно спадает, а в коре образуются внутренние перидермы, флоэма часто достигает пробкового слоя.

В древесной части корня также наблюдается образование перидерм, что некоторыми авторами связывается с деятельностью надземных органов [Савченко М. Н., 1956; Борисовская Г. М., 1960]. Пробковые слои всех перидерм корня независимо от их происхождения имеют лимонно-желтую окраску. В паренхимных тканях коры и древесины встречаются простые крахмальные зерна округлой или овальной формы размером 5—12 мкм.

Таким образом, для анатомического строения подземной части родиолы розовой характерны: наличие пробки лимонно-желтого цвета, обнаруживаемой при соскабливании наружного слоя коры; своеобразное расположение флоэмы в виде удлиненных участков, часто достигающих пробкового слоя; ориентация флоэмы к сердцевине, а ксилемы—к периферии в сосудисто-волокнистых пучках второго ряда; радиальное строение ксилемы корня и одиночное расположение сосудов в центре осевого цилиндра; наличие простых крахмальных зерен в паренхимных тканях корневища и корня.

От корневища родиолы отходят побеги, развивающиеся из почек возобновления, которые закладываются летом и зимуют. Почки хорошо защищены кожистыми чешуями. Переход от корневища к побегу резко выражен. Побеги и листья мясистые, сочные. Растение проходит цикл развития от почки до плодоношения в течение одного вегетационного периода.

Стебли родиолы розовой в числе от 1 до 200 на одну особь прямостоячие, неветвистые, высотой до 70 см в благоприятных условиях и до 10 см — в угнетенных, диаметром 4—6 мм, выходящие из толстых корневищ. Листья очередные, многочисленные, сидячие, яйцевидно-ланцетовидные, длиной 7—35 мм, шириной 5—15 мм, почти цельнокрайние или в верхней части зубчатые, сизые; верхние листья (под соцветием) более крупные. Цветки однополые, двудомные, обычно 4-, редко 5-членные, 3—4 мм длины, собраны на верхушках стеблей в довольно плотное мутовчатое соцветие. Чашелистики ланцетолинейные, желтые или зеленоватые, венчик желтый, вдвое длиннее чашечки. Лепестки линейные или продолговатые, у женских цветков они значительно короче мужских. Подпестичные чешуйки линейно-продолговатые, на верхушке выемчатые. Цветет в июне—первой половине июля. Плод состоит из 4—5 листовок, обычно при первых похолоданиях краснеет. Листовки имеют двухслойные стенки, в верхней находится пигмент, обусловливающий покраснение плодов; нижний слой более плотный, кожистый [Флора СССР, 1939; Положий А. В. и соавт., 1985].

Родиола розовая размножается вегетативно и с помощью семян, которые имеют удлиненно-яйцевидную форму, 1,8—2,2 мм длины, 0,8—1,0 мм ширины. Цвет семян от темно- до светло-коричневого, абсолютная масса 0,190—0,192 мг, семенная кожура имеет резко выраженную продольную ребристость. Оболочка их очень плотная, двухслойная, благодаря ей семена хорошо приспособлены к суровым условиям горного климата. Семена родиолы содержат большое количество жира, белков, аминокислот; в них отсутствует крахмал. Соматическое число хромосом $2n=22$ [Крогулевич Р. Е., Ростовцева Т. С., 1984]. Распространяются семена при помощи воды и ветра, для них характерны несмачиваемость водой и малая масса.

Зародыш семени родиолы розовой состоит из двух семядолей, слаборазвитой первичной почки и массив-

ного первичного корешка. В процессе прорастания семядоли выносятся проростком на поверхность почвы, сбрасывают семенную кожуру и функционируют как первые листья.

Родиола розовая имеет широкий евразийский дизъюнктивный аркто-высокогорный ареал. Она встречается в горах Западной Европы (Пиренеи, Альпы, Судеты, Карпаты), на Урале, в Тарбагатае, на Крайнем Севере европейской части СССР, в Казахстане, Западной Сибири (Алтай, Саяны), Восточной Сибири и на Дальнем Востоке, включая Сахалин и Камчатку. Отдельные местонахождения этого растения известны на севере Красноярского края и в Якутии [Пізов В. Ю., Бартков Я. Ф., 1973; Положий А. В. и соавт., 1976]. Произрастает в полярно-арктической области и высокогорном поясе, на альпийских и субальпийских лугах, древних моренах, на каменистых и щебнистых склонах, в расщелинах по берегам ручьев и близ снежников, в моховой и щебнисто-лишайниковой тундрах, на каменистых участках подгольцовых лугов и мелколесий. Встречается она и непосредственно над ледниками, поднимаясь до высоты 2700 м [Горчаковский П. Л., 1966; Суров Ю. П., 1973].

На территории СССР основным центром распространения этого вида являются горы Южной Сибири (Алтай, Кузнецкий Алатау, Западный и Восточный Саяны, Восточный Казахстан), Тувы и Забайкалья. Растение приурочено главным образом к субальпийскому (подгольцовому) и нижней части альпийского (гольцового) поясов, хотя встречается также в верхней половине горно-лесного пояса. Оптимальными местообитаниями родиолы являются долины ручьев и рек, влажные высокогорные луга среди лиственничного и кедрово-лиственничного редколесья, заросли субальпийских кустарников, участки около ключей и озер (рис. 6). Высокая численность и наибольшая продуктивность родиолы розовой отмечена на альпийских лугах и в разреженных зарослях ив с примесью березки круглолистной, курильского чая и субальпийского разнотравья по каменистым долинам ручьев и рек. В районах современного оледенения родиола розовая участвует в формировании фитоценозов конечных ледниковых морен [Положий А. В., Суров Ю. П., 1972].

В условиях альпийского высокогорного рельефа родиола розовая встречается в понижениях склонов на



Рис. 6. Условия произрастания родиолы розовой

высоте до 2300—2400 м над уровнем моря. В верхней части лесного пояса она произрастает по берегам ручьев и рек, где доминирует вместе с копеечником забытым, кровохлебкой альпийской, лютиком широколистным, калужницей болотной. Существенным препятствием для более широкого распространения вида в лесном и субальпийском поясах является сформированный растительный покров, где, не выдерживая конкуренции со стороны других видов, родиола розовая ниже 1500—1600 м окончательно выпадает из состава фитоценозов [Суров Ю. П., 1973].

В зависимости от условий местообитания форма и мощность корневой системы варьируют в широких пределах, с увеличением высоты наблюдается интенсивное возрастание подземных органов по отношению к надземной массе. Наибольшего значения масса корневищ и корней достигает на моренных местообитаниях в альпийском поясе, превышая в 2,5 раза надземную часть, т. е. составляет 70% массы всего растения. В субальпийском и лесном поясах отношение средней массы корневой системы к массе всего растения уменьшается соответственно до 50 и 55% [Положий А. В., Ревякина Н. В., 1976].

Родиола розовая — психрофит. Ведущими экологическими факторами, определяющими жизненный ритм растения, являются суровый и неустойчивый метеорологический режим вегетационного периода (значительные суточные перепады температур воздуха, интенсивная солнечная радиация, летние снегопады и др.), маломощный почвенный покров, бедный питательными веществами. Из указанных факторов произрастания родиолы доминирующее значение имеют увлажнение и характер почвы. Она встречается на влажных, хорошо дренированных участках, избегая застойного увлажнения. Почвы на этих участках обычно легкие, супесчаные, верхний горизонт 20—35 см, затем он переходит в щебнистый или каменистый субстрат. В связи с феноменом физиологической сухости, характерным для высокогорий, растение запасает воду и является листовым суккулентом.

В зависимости от степени увлажненности почвы родиола розовая дает экотипы. Так, Е. Ф. Ким (1977) на Семинском хребте Алтая выделено три экотипа растения: 1) экотип холодных и переувлажненных местообитаний, характеризующихся высокой влажностью почвы

(60—70%) в течение всего вегетационного периода в сочетании с низкими температурами почвы (1,5—3,0° С в течение всего вегетационного периода, а в августе — 5° С); 2) экотип умеренно увлажненных местообитаний, при котором почвы горно-луговые, хорошо дренированные, содержат большое количество питательных веществ, достаточно влажные (в пределах 44—50%) со средней температурой 8° С, что обусловливает пышное развитие растительности; 3) экотип теплых недостаточно увлажненных местообитаний, произрастает на каменистых и щебнистых склонах, где средняя влажность корнеобитаемого слоя составляет 38%, а средняя температура почвы 9,1° С. Характерен для разнотравно-злаковых альпийских лужаек в сочетании с каменистыми россыпями с несомкнутым травостоем высотой не более 10 см. Почвенный слой неглубокий и составляет всего несколько сантиметров, поэтому родиола розовая, произрастая вдали от ручьев и водотоков, постоянно испытывает недостаток почвенной влаги.

Исходя из указанных благоприятных экологических факторов очевидно, что длинные, мощные, сильно ветвящиеся корневища наблюдаются у родиолы розовой, произрастающей на каменистых малозадернованных, хорошо увлажненных склонах, по руслам временных водотоков и на моренах, т. е. в местообитаниях, где при достаточной влаге отсутствует конкуренция и идет становление растительного покрова. Масса корневищ у таких особей достигает 4 кг и более, а количество надземных побегов — 200 и более. В противоположность этому особи, растущие в сформированных фитоценозах, имеют в основном 4—6 надземных побегов и компактное слабоветвистое корневище, масса которого в среднем составляет 90 г [Положий А. В. и соавт., 1985].

Наиболее значительные запасы родиолы розовой выявлены в горах Алтая и Западного Саяна: на хребтах Коргонском, Тигирецком, Катунском, Иолго, Абаканском, в истоках рек Малого и Большого Абакана, Оны, Кантегира. Менее значительны запасы ее на хребтах Айгулакском, Курайском, Теректинском [Положий А. В. и соавт., 1976]. Растение широко распространено в субальпийском и лесном поясах по берегам рек и ручьев Восточно-Казахстанской области [Ресурсы..., 1984].

Запасы сырья родиолы розовой, по данным А. В. Положий и Ю. П. Сурова (1972), составляли в горах Южной Сибири 1720 т воздушно-сухой массы, из них экс-

плуатационные запасы на Алтае оценивались в 300 т, в Западном Саяне — в 200 т и в Кузнецком Алатау — в 80 т. Особенно богаты этим сырьем междуречье верховий Кумира и Коргона, западная часть северного макросклона Катунского хребта и бассейн реки Мульты [Суров Ю. П. и соавт., 1975]. Однако учитывая особенности биологического развития растения и необходимость возобновления зарослей, ежегодные заготовки в этих районах возможны в объеме 30—40 т [Суров Ю. П. и соавт., 1974, 1981]. Наиболее перспективны для проведения заготовок Чарышский, Усть-Коксинский и Усть-Канский районы[2].

В горах Южной Сибири помимо родиолы розовой произрастают еще четыре вида этого рода: родиолы перистонадрезная, морозная, четырехчленная и Крылова. Из перечисленных видов родиола розовая резко выделяется более развитым, мощным клубневидным корневищем с большим количеством почек возобновления. У родиол морозной и четырехчленной корневище удлиненное, а у родиол перистонадрезной и Крылова — шнуровидное, ветвистое. Кроме этого для родиолы розовой характерен своеобразный запах розового масла, который ощущается при разломе или разрезании корневища. По этому признаку корневище растения можно отличить и от родиолы линейнолистной, распространенной в горах Средней Азии и имеющей сходное по строению мощное клубневидное корневище.

Корневища с корнями родиолы розовой следует выкапывать, выбирая крупные экземпляры, в период с конца цветения до завершения вегетации. В Южной Сибири можно начинать заготовку во второй половине июля—августе, когда созревают плоды, и заканчивать в сентябре в период наступления заморозков. Этот период удобен еще и потому, что в большинстве случаев ему соответствует теплая и сухая погода.

При заготовке сырья родиолы розовой необходимо оставлять нетронутыми мелкие (молодые) растения с 1—2 стеблями (не менее 20—30% от общего количества особей). Обязательна также неполная выкопка — в поч-

---

[2] По мнению Г. В. Крылова и Н. В. Казариновой (1973), возможная ежегодная норма заготовки корневищ золотого корня на территории Горно-Алтайской автономной области составляет 5—10 т, на территории Красноярского края — 4—5 т, в Тувинской АССР — 2—3 т, в Кузнецком нагорье на территории Кемеровской области — 1—2 т.

ве должно оставаться не менее четвертой части корневой системы растений, места выкопки следует зарывать. Очередную заготовку на эксплуатируемом участке можно проводить не ранее чем через 8—10 лет, так как возобновление этого растения происходит очень медленно. При сборе сырья в период семенной спелости целесообразно содействовать естественному возобновлению родиолы путем подсева в разреженные заготовителями участки почвы собранных здесь же семян [Суров Ю. П., 1973].

Выкопанные корневища с корнями (рис. 7) следует очистить от земли, вымыть в проточной воде, освобождая от старой бурой пробки, загнивших частей и разло-

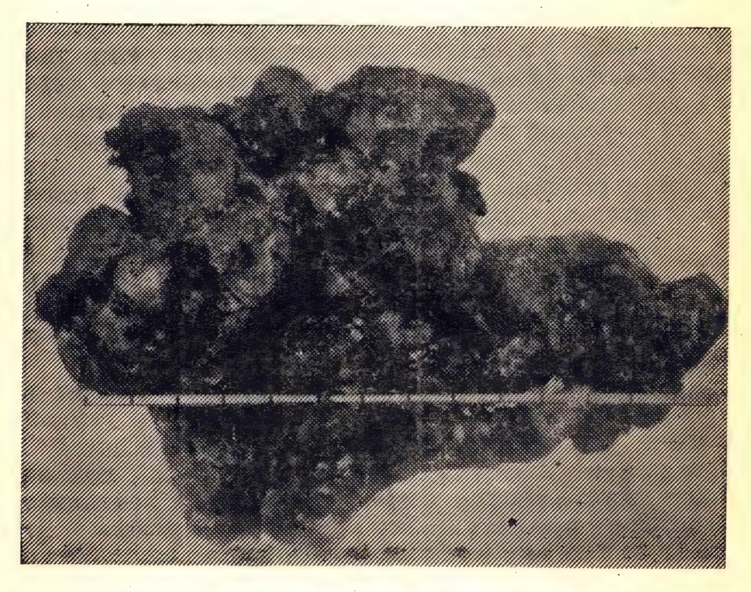


Рис. 7. Сырье родиолы розовой

жить в тени для просушки. При этом содержание в сырье экстрактивных веществ не изменяется. Окончательная сушка должна производиться в специальных сушилках, в которых необходимо поддерживать температуру 50—60°. Перед сушкой корневища и корни разрезают вдоль и поперек на куски, поверхность разреза после сушки приобретает розовый цвет, а остальная часть корневища, не имеющая соприкосновения с воз-

духом, остается белой [Суров Ю. П. и соавт., 1974]. Сушка цельных корневищ недопустима, так как приводит к их порче. По-видимому, при таком способе сушки затруднено испарение влаги из внутренних частей кор-

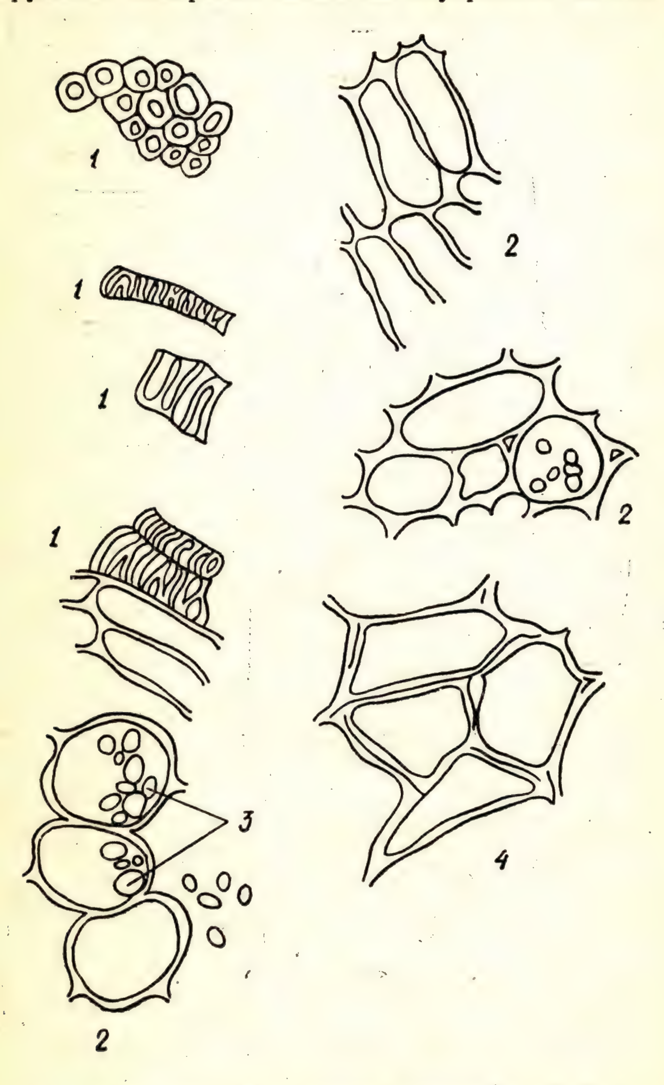


Рис. 8. Микроскопия порошка родиолы розовой: *1* — оболочка сосудов; *2* — паренхимные клетки коры и осевого цилиндра; *3* — крахмальные зерна; *4* — пробка

невища и корня, что создает благоприятные условия для процессов ферментативного характера. В результате внутренняя часть корневища приобретает бурую окраску, которая, вероятно, зависит от образования продуктов конденсации дубильных веществ и полифенолов. Высушенные и упакованные в мешки корневища и корни хранят в сухом, хорошо проветриваемом помещении. Резаное сырье, используемое для приготовления извлечений из родиолы розовой, представляет собой кусочки корневищ и корней различной формы, розовато-коричневого цвета, проходящие сквозь сито с диаметром отверстий 7 мм.

При микроскопическом исследовании на поперечном срезе корневища видна перидерма, наружные слои которой отслаиваются. Внутренние слои пробки лимонно-желтого цвета. В паренхимной ткани в центральном осевом цилиндре расположены кольцом коллатеральные, открытые, веретеновидные проводящие пучки часто со слабо вытянутой флоэмой, ориентированной к периферии корневища, и ксилемой — к центру. Возможно наличие второго кольца мелких проводящих пучков, в которых флоэма ориентирована к центру, а ксилема — к периферии (рис. 8).

Согласно фармакопейной статье (ФС 42-2126-83) корневище и корень родиолы розовой характеризуются следующими числовыми показателями: содержание салидрозида — не менее 0,8%, потеря в массе при высу-

Таблица 1

Содержание салидрозида в корневищах с корнями родиолы розовой различных местообитаний в горах Южной Сибири

Место произрастания	Содержание салидрозида, %
Кузнецкий Алатау, окр. пос. Серебряного	1,247
Кузнецкий Алатау, Каныш	0,888
Кош-Агачский р-н, острова в долине р. Нарын-Гол	1,196
Кош-Агачский р-н, склоны р. Правая Богута	1,540
Усть-Канский р-н, ист. р. Прямая Талица	1,493

Примечание. Потери в массе при высушивании составляют от 7,0 до 7,8%.

Таблица 2

Товароведческий анализ корневищ и корней родиолы розовой

Место заготовки	Масса партии, кг	Потеря в массе при высушивании, %	Общая зола, %	Другие части растения, %	Органические примеси, %	Минеральные примеси, %	Содержание салидрозида, %
Алма-Атинская обл., Джаланаш	300	9,20	7,72	9,98	0,32	2,55	0,98
Талды-Курганская обл.	743	6,10	3,70	2,40	0,76	2,40	0,80
Алман-Бухтар, верх. Бурмоена	800	12,10	5,10	2,90	0,72	2,10	0,87
Кара-Сарык	800	8,00	5,20	3,75	0,83	2,35	1,03
г. Сардмад	100	5,30	3,60	2,20	0,64	2,80	1,40
Восточно-Казахстанская обл.							
Курчум	700	6,70	5,10	3,40	0,62	1,48	0,92
г. Усть-Каменогорск	1500	9,40	7,02	1,85	0,41	1,17	1,20
г. Усть-Каменогорск	1925	11,00	2,50	2,80	0,84	2,60	1,35
Горно-Алтайская АО, Усть-Канский район	300	4,58	6,13	2,24	0,58	2,15	0,93
г. Бийск	150	7,60	2,40	2,90	0,75	2,10	0,80

шивании — не более 13%, золы общей — не более 9%, других частей растения (листья, стебли) — не более 4%, органической примеси (части других растений) — не более 1%, минеральной примеси (земля, песок) — не более 3%.

Экстрактивные вещества, извлекаемые из подземных частей 40%-ным этанолом, составляют не менее 40% (МРТУ 42-4062-72); при нагревании (60° С) измельченных корневищ растения с 50%-ным спиртом в соотношении 1 : 12 выход повышается до 60% [Кит С. М. и соавт., 1982].

Как показали наши исследования [Краснов Е. А., Деева А. И., 1978; Андреева Т. И. и соавт., 1983], содержание основного действующего вещества салидрозида в подземных частях зависит от различных факторов, в частности от места произрастания. С целью расширения сырьевой базы при подготовке к промышленному освоению препарата были изучены образцы корневищ растения, заготовленных в различных районах Южной Сибири и Казахстана. Сырье характеризовалось по наличию салидрозида и п-тирозола методом тонкослойной хроматографии на оксиде алюминия и пластинках «Силуфол» и по ряду количественных показателей (содержание салидрозида, влаги и др.). Как видно из табл. 1—2, содержание салидрозида существенно изменяется в зависимости от места произрастания родиолы, но сырье, заготовленное в Восточно-Казахстанской, Талды-Курганской и Алма-Атинской областях, может использоваться наравне с корневищами, собранными в горах Южной Сибири, для приготовления жидкого экстракта, так как удовлетворяет нормативно-техническим требованиям.

Химический состав растения

До середины 70-х годов представители рода Rhodiola не подвергались детальному химическому исследованию. По данным К. А. Соболевской и В. Г. Минаевой (1961), в цветах родиолы розовой содержится до 162 мг/л флавоноидов. В листьях и стеблях родиолы, выращенной в питомнике ВИЛР, обнаружены алкалоиды [Баньковский А. И. и соавт., 1947]. В корнях дикорастущего растения, а также в листьях и стеблях родиолы из ботанического сада АН СССР в Ленинграде алкалоиды, гликозиды и сапонины не выявлены [Карпович В. Н., 1961; Куваев В. Б., Блинова К. Ф., 1961].

В нашей лаборатории были изучен химический состав подземной части родиолы розовой, произрастающей на Алтае [Хныкина Л. А., Зотова М. И., 1966; Ходько Л. М., 1968; Краснов Е. А., Вейц Л. А., 1968], и выделены из этого растения биологически активные вещества [Краснов Е. А. и соавт., 1966, 1969, 1970; Саратиков А. С. и соавт., 1967, 1968].

В ходе скринингового химического исследования в подземных частях родиолы розовой не обнаружены алкалоиды, сердечные гликозиды и сапонины. Выявлены дубильные вещества пирогалловой группы (16%), антрахиноны, флавоноид кемпферол, эфирное масло (0,8—0,9%). Последнее представляет собой прозрачную легко летучую жидкость светло-желтого цвета с сильным специфическим запахом, частично растворимую в воде, легко в эфире, хлороформе, 70%-ном этаноле. Эфирное масло имеет следующие константы: плотность ρ_{0}^{0} = =0,8323, показатель преломления n_D^{21} =1,3734, угол вращения $[\alpha]_D^{1}$ 0°, кислотное число 1,92, эфирное число 55,5, pH 3,75. В нем обнаружены фенилэтиловый спирт, β-фенилэтилацетат, коричневый альдегид и цитраль.

Из корней родиолы выделены и идентифицированы следующие органические кислоты (0,15%): щавелевая, лимонная, яблочная, галловая, янтарная (преобладает галловая). Подземные части растения содержат специфический сахар — седогептулозу (247 мг%) и три наиболее распространенных в растительном мире углевода: глюкозу, фруктозу и сахарозу, из них редуцирующие сахара составляют 2,31% [Хоружая Т. Г., Краснов Е. А., 1970].

При исследовании минерального состава корневищ родиолы с помощью полуколичественного метода эмиссионного спектрального анализа на спектрографе СПД-28 [Краснов Е. А. и соавт., 1979] обнаружено повышенное содержание цинка, меди и титана (0,1; 0,02 и 0,02% на зольный остаток соответственно). Обращает внимание значительное накопление марганца ($2{,}08 \cdot 10^{-2}$ % к массе корневища, или 0,8% на зольный остаток), которое, по-видимому, обусловлено высоким содержанием в корневищах родиолы розовой танидов. Известно, что танидоносы, как правило, являются манганофилами, так как марганец, дающий соединения с высоким окислительным потенциалом, необходим рас-

тениям для синтеза органических веществ — восстановителей [Леванидов Л. Я., 1967]. При проведении качественного химического анализа растения помимо ряда катионов обнаружены анионы серы, хлора, брома, йода [Макарочкин Б. А., Ярусов В. И., 1969].

Для выяснения характера фармакологически активных веществ родиолы розовой был получен [Ходько Л. М., 1968] и исследован на биологическую активность [Аксенова Р. А., 1968] ряд фракций из подземных частей растения.

Методом адсорбционной и распределительной хроматографии на оксиде алюминия удалось выделить два кристаллических вещества, обусловливающих специфические стимулирующие и адаптогенные свойства препаратов родиолы розовой. На основании химического, спектрального и хроматографического исследований одно из выделенных веществ идентифицировано как п-оксифенил-β-этанол, или п-тирозол, а другое — как его гликозид, п-оксифенил-β (β-D-глюкопиранозил)-этанол, названный родиолозидом.

Независимо от наших исследований, направленных на выделение специфических активных веществ из родиолы розовой, А. Т. Трощенко и Г. А. Крутикова (1967) при изучении химического состава родиолы розовой и родиолы четырехчленной (Rh. quadrifida) выделили п-тирозол и родиолозид. Позднее оказалось [Thieme H., 1969], что родиолозид тождествен гликозиду салидрозиду, выделенному M. Bridel и C. Béguin в 1926 году из ивы трехтычинковой (Salix trandra L., Salicaceae) и идентифицированному H. Thieme (1964, 1965) как 2-[4-оксифенил]-этанол-1-β-D-гликопиранозид. Им же совместно с H.-J. Winkler (1966) этот гликозид был выделен из брусники (Vaccinium vitis-idaea L., Ericaceae), а в 1969 году из листьев рододендрона понтийского (Rhododendron ponticum, Ericaceae).

CH_2OH HO HO OH OH

салидрозид

п-Тирозол выделен из листьев Ligustrum ovalifolium Hassk [Veer W. et al., 1957], Osmanthus fragrans Lour [Ishiguro T. et al., 1955; Kikuchi M., 1984], а также экстракцией хлороформом коньячной барды [Лашхи А. Д. и соавт., 1977]. Имеются указания, что это вещество содержится в японском напитке «сакэ» [Shimamoto T., Sugayama J., 1951].

HO—CH₂—CH₂—C₆H₄—OH

п-тирозол

Салидрозид и п-тирозол легко растворимы в воде, низших спиртах, растворимы в ацетоне, пиридине, мало — в диэтиловом эфире и нерастворимы в петролейном эфире. Кроме того, п-тирозол трудно растворим в бензоле и растворим в горячем хлороформе. С раствором хлорного железа оба соединения обнаруживают сине-фиолетовое окрашивание; вступают в реакцию Герггросса с этанольным раствором 1,2-нитрозонафтола в присутствии азотной кислоты с образованием продуктов интенсивно-красного цвета: реакция специфична для паразамещенных фенольных соединений [Schmidt F., 1957]. При хроматографировании п-тирозола и салидрозида на тонком слое оксида алюминия (2-я ст. акт., нейтр.) после проявления 10% раствором NaOH и диазореактивом получены красно-оранжевые пятна с R_f = 0,48 и 0,90 (система н-бутанол—этанол—вода 5 : 1 : 2), а на бумаге — с R_f = 0,88 и 0,56 (60%-ная уксусная кислота), 0,72 и 0,63 соответственно (н-бутанол—уксусная кислота — вода 4 : 3 : 3). ИК-спектры веществ в таблетке KBr содержат полосы поглощения: 3395—3155 (гидроксильные группы), 2870 (метиленовая группа), 3022, 1615, 1602, 1520 (ароматическое кольцо), 825 $см^{-1}$ (п-замещение бензольного ядра), а у салидрозида дополнительные полосы при 1083, 1060, 1035 (пиранозное кольцо глюкозы) и 897 $см^{-1}$ (β-глюкозидная связь).

При дальнейшем изучении химического состава корневищ и корней родиолы розовой [Ревина Т. А. и соавт., 1976; Куркин В. А. и соавт., 1982, 1984; Запесоч-

Таблица 3

Физико-химические свойства веществ, выделенных из родиолы розовой

Соединение	Брутто-формула	Т. пл., °С	[α] D, град.	λ_{max}, нм
1	2	3	4	5
п-Тирозол	$C_8H_{10}O_2$	92—93	—	220, 275
Салидрозид	$C_{14}H_{20}O_7$	161—162	—42 (с. 1,0; вода)	220, 275
Кемпферол	$C_{15}H_{10}O_6$	277—279	—	266, 367
Кемпферол-7-0-α-L-рамнопиранозид	$C_{21}H_{20}O_{10}$	238—241	—140 (с. 0,8; метанол)	265, 366
Астрагалин	$C_{21}H_{20}O_{11}$	178—179	—75,3 (с. 0,12; этанол)	265, 353
Родионин	$C_{21}H_{20}O_{11}$	232—235 (с разл.)	—150 (с. 0,2; этанол)	225, 248, 277, 333, 386
Родиозин	$C_{27}H_{30}O_{16}$	192—193 (с разл.)	—78,5 (с. 0,5; метанол)	225, 248, 277, 333, 386
Родионидин	$C_{27}H_{30}O_{16}$	209—211	—32 (с. 0,1; этанол)	225, 248, 277, 333, 386
Родалин	$C_{20}H_{18}O_{11}$	261—264	—	
Родалидин	$C_{26}H_{28}O_{16}$	242—245	+48 (с. 0,09; этанол)	
Родиолин	$C_{25}H_{20}O_{10}$	235—237	±0 (с. 0,33; ацетон)	230, 260, 281, 333, 382
Ацетилродалгин	$C_{22}H_{20}O_{12}$	225—227	+69,2 (с. 0,8; метанол)	(259), 276, 332, 378
8-Метилгербацетин	$C_{16}H_{12}O_7$	262—264 (с разл.)	—	
Родиолгин	$C_{21}H_{20}O_{12}$	176—178	—113 (с. 0,19; этанол)	

1	2	3	4	5
Родиолгидин	$C_{27}H_{30}O_{17}$	194—197 (с разл.)	—30 (с. 0,09; этанол)	
Трицин	$C_{17}H_{14}O_7$	280—282		245 (пер.) 270, 352
Трицин-5-0-β-D-глюкопиранозид	$C_{23}H_{24}O_{12}$	173—177 (с разл.)	—117 (с. 0,5; метанол)	263, 348
Трицин-7-0-β-D-глюкопиранозид	$C_{23}H_{24}O_{12}$	247—249		270, 350
Коричный спирт	$C_9H_{10}O$		—	
Розин	$C_{15}H_{20}O_6$		—44,8 (с. 2,8; хлороформ-метанол	252
Розавин	$C_{20}H_{28}O_{10}$	171—173	—56,5 (с. 0,7; 1 : 1) хлороформ-метанол 1:1)	252
Розарин	$C_{20}H_{28}O_{10}$		—76,1 (с. 5,0; хлороформ-метанол 1:1)	252
Галловая кислота	$C_7H_6O_5$	260—261	—	
Метиловый эфир галловой кислоты	$C_8H_8O_5$	188—191	—	
Кофейная кислота	$C_9H_8O_4$	218—222	—	
Розиридол	$C_{10}H_{18}O_2$		—7,7 (с. 1,3; ацетон)	
Розиридин	$C_6H_{28}O_7$		—32,7 (с. 1,1; ацетон)	

ная Г. Г., Куркин В. А., 1982, 1983] выделен ряд компонентов (табл. 3), многие из них оказались новыми, не описанными в литературе. Методом препаративной хроматографии на бумаге этилацетатного экстракта в 60%-ной уксусной кислоте нами получены два соединения, которые на основании качественных реакций, данных УФ-спектроскопии с ионизирующими и комплексообразующими реагентами [Mabry T. Y. et al., 1970] ИК-спектров, а также изучения продуктов кислотного и ферментативного гидролиза идентифицированы с кемпферолом и астрагалином [Ревина Т. А. и соавт., 1976].

HO, OH, O, O, O, CH₂OH, HO, HO, OH, O, OH

астрагалин

Из сгущенного спиртового экстракта родиолы розовой методом хроматографии на полиамидном сорбенте элюированием водой, 10%-ным и 95%-ным этанолом с последующим хроматографированием на силикагеле и

OCH_3, OH, O, OCH_3, HO, OH, O

трицин

сефадексе LH-20 в системах хлороформ—метанол изолированы трицин (5, 7, 4′-триокси-3′, 5′-диметоксифлавон) и его 5- и 7-глюкозиды. 5-глюкозид представляет интерес как таксономический маркер растения вследствие его относительной редкости и легкости распознавания. Заслуживает внимания обнаружение 5-глюкозида трицина в подземной части родиолы розовой, так как в других растениях он найден лишь в цветках [Куркин В. А. и соавт., 1982].

трицин-5-0-β-D-глюкопиранозид

трицин-7-0-β-D-глюкопиранозид

В ходе выделения гликозидов трицина промывание колонок силикагеля более полярными смесями растворителей (хлороформом, содержащим 15% метанола) привело к получению минорных количеств трех новых производных гербацетина. Два из них, названные ро-

дионином и родиозином, обнаруживали положительную качественную реакцию с п-бензохиноном (госсипетоновая проба), что указывало на присутствие 5, 8-диоксигруппировки. Вещества легко подвергались кислотному гидролизу, в результате которого образуется агликон, идентифицированный с гербацетином (3, 5, 7, 8, 4′-пентаоксифлавон); углеводная часть в родионине представлена рамнозой, а в родиозине — рамнозой и глюкозой. Отсутствие батохромного сдвига максимума 2-й полосы в УФ-спектрах веществ при добавлении ацетата натрия указывало на гликозилирование в 7-м положении. Спектр ПМР подтвердил строение родионина как гербацетин-7-O-α-L-рамнопиранозида.

родионин

Родиозин оказался биозидом, в котором легче расщепляется гликозидная связь, чем связь между сахарами. При частичном гидролизе нагреванием с муравьиной кислотой в циклогексаноле вещество превращается в родионин с отщеплением глюкозы. Входящая в состав флавоноида биоза, названная родиозой, имеет

родиозин

строение 3-O-(β-D-глюкопиранозил)-L-рамнопиранозы и является изомером сциллабиозы (4-O-β-D-глюкопиранозил-L-рамнопиранозы), содержащейся в сердечном гликозиде сцилларене А. Таким образом, родиозин имеет строение гербацетин-7-O-(3″-O-β-D-глюкопиранозил)-α-L-рамнопиранозида [Запесочная Г. Г., Куркин В. А., 1983].

Интересным соединением оказался родиолин, относящийся к флавонолигнанам—немногочисленной груп-

а) родиолин

б) родиолин

пе природных флавоноидов, содержащих в своем составе дополнительный фрагмент C_5—C_3. Этот фрагмент принадлежит преимущественно конифериловому спирту. К флавонолигнанам относится силибин, как известно, обладающий антигепатотоксической активностью.

О присутствии в молекуле остатка кониферилового спирта судили по данным ПМР- и масс-спектров, содержащим фрагменты с m/z 180, 138 и 124, аналогичные обнаруженным при распаде коричного спирта. Отрицательная госсипетоновая проба и отсутствие батохромного сдвига в УФ-спектре с ацетатом натрия указывали на присоединение остатка кониферилового спирта к 7, 8-диоксигруппировке гербацетина. Поскольку вещество оптически неактивно, по-видимому, родиолин является смесью энантиомеров.

Из корневищ родиолы розовой хроматографически изолированы два минорных компонента, являющихся производными гербацетина, со свободной оксигруппой в положении 3-ацетилродалгин и 8-метилгербацетин. Оба соединения дают отрицательную госсипетоновую реакцию с п-бензохиноном, что указывает на замещение оксигруппы при C_8 гербацетина. При кислотном гидролизе ацетилродалгин расщепляется с образованием арабинозы. В углеводном фрагменте, по данным ПМР-спектра, обнаружена одна ацетильная группа (1,90 м. д., с), отнесенная к третьему гидроксилу сахара — 5,58 м. д. (дд, 3 и 8 Гц). Следовательно, гликозид имеет строение 3, 5, 7, 4′-тетраоксифлавон-8-О (3″-О-ацетил)-α-L-арабинопиранозида и идентичен выделенному ранее из родиол морозной и Крылова ацетилродалгину [Пангарова Т. Г., Запесочная Г. Г., 1975; Краснов Е. А. и соавт., 1979; Краснов Е. А., Демиденко Л. А., 1984].

ацетилродалгин

О нахождении метоксигруппы в кольце А свидетельствовали данные масс-спектрометрической фрагментации 8-метилгербацетина, в результате которой происходило образование ионов (M—15)+, 301 (100%), А—15 с m/z 167 и А-43 с m/z 139 [Куркин В. А. и соавт., 1984].

8-метилгербацетин

Помимо кемпферола и его 3-глюкопиранозида (астрагалина) из растения получен рамнозид кемпферола и производное галловой кислоты, идентифицированные по ПМР-, УФ-, ИК- спектрам. В случае метилгаллата в ИК-спектре обнаруживается полоса при 1680 $см^{-1}$ (сложноэфирная группа).

кемпферол-7-0-α-L-рамнопиранозид

Флавоноиды были обнаружены не только в соцветиях, но и в траве родиолы розовой. При этом наряду с родионином были выделены родалин (8-ксилозид гербацетина) и четыре новых соединения: дигликозиды гербацетина — родионидин и родалидин и два гликозида госсипетина — родиолгин и родиолгидин [Куркин В. А. и соавт., 1984; Запесочная Г. Г. и соавт., 1985].

родалин R=H
родалидин R=β-D-глюкопиранозил

Представляет интерес выявление производных госсипетина, ранее выделенных из некоторых видов рода Sedum, но неизвестных для родиол, а также дигликозида гербацетина — родалидина, содержащего остатки ксилозы и глюкозы соответственно в положениях 8 и 3.

родионин $R_1=R_2=H$
родионидин $R_2=H$, $R_1=$β-D-глюкопиранозил
родиолгидин $R_2=OH$, $R_1=$β-D-глюкопиранозил
родиолгин $R_1=H$, $R_2=OH$

Помимо флавоноидов из травы родиолы была изолирована оксикоричная кислота, идентифицированная по данным ПМР- и масс-спектров как кофейная кислота. Наряду с флавоноидами и простыми фенольными соединениями из спиртового экстракта корневищ родиолы розовой были выделены три новых гликозида ко-

ричного спирта: розин, розавин и розарин (см. табл. 3). С этой целью упаренный этанольный экстракт хроматографировали на колонке с оксидом алюминия, элюируя смесью хлороформ-метанол. После многократного рехроматографирования в указанной системе с последующей очисткой были изолированы хроматографически однородные вещества. Соединения обнаруживаются на пластинках «Силуфол» по характерному сиреневому окрашиванию после нагревания с 20%-ной серной кислотой. Указанные вещества имеют сходную структуру агликона, так как в их ПМР-спектрах в области 7,5—6,2 м. д. присутствуют одинаковые сигналы, отнесенные к монозамещенному бензольному кольцу и двум трансолефиновым протонам в 3-фенилаллильной группировке.

В продуктах кислотного гидролиза всех трех гликозидов идентифицирована глюкоза, а в соединениях розавин и розарин содержится еще арабиноза. На основании данных ПМР- и масс-спектров для розина установлено строение трансциннамил-O-β-D-глюкопиранозида.

розин

Другие два гликозида представляют собой розин, гликозилированный арабинозой. Отличия в их свойствах обусловлены различной величиной окисного цикла арабинозы, поскольку в спектре ПМР розавина и его производных (ацетата и ТМС-эфира) четко отмечен двойной дублет при 3,70; 3,17 и 3,06 м. д. с константой спин-спинового взаимодействия (КССВ) при 13 и 2 Гц, характерный для H-5e L-арабинопиранозы в конформации $^4C_1$. В спектрах розарина указанный выше сигнал отсутствовал, а в слабом поле зафиксирован сигнал

2. Заказ 5082.

аномерного протона — L-арабинофуранозы. Выбор места присоединения арабинозы по 6′-глюкопиранозы осуществлен на основании анализа сигналов в ПМР-спектрах ацетатов соединений в диагностичной области 4,0—3,0 м. д.

На основании полученных данных для розавина, являющегося доминирующим компонентом корневища родиолы, предложено строение трансциннамил-O-(6′-O-α-L-арабинопиранозил-β-D-глюкопиранозида, а для розарина — трансциннамил-O-(6′-O-α-L-арабинофуранозил)-β-D-глюкопиранозида [Запесочная Г. Г., Куркин В. А., 1982].

розавин

розарин

Полученные данные о составе фенольных компонентов ряда родиол были использованы для хемосистематической оценки секций рода Rhodiola [Краснов Е. А. и соавт., 1978, 1979].

При сравнительном изучении методом тонкослойной хроматографии на пластинках «Силуфол» UV-254 в системе растворителей хлороформ—метанол—вода 26 : 14 : 3 корневищ 21 вида рода Rhodiola, близких по

морфологическим признакам или имеющих одинаковый ареал распространения, В. А. Куркин и соавт. (1985, 1986) установили, что по химическому составу Rhodiola rosea L. четко отличается от других исследованных видов. В корневищах всех образцов родиолы розовой из различных мест произрастания присутствуют циннамилгликозиды, не обнаруженные в других видах, что предложено использовать в качестве диагностического признака сырья. Ими описан хроматографический метод полуколичественной оценки содержания доминирующего компонента подземных частей родиолы розовой — розавина, который может быть использован для установления подлинности и качества сырья. Сырье следует считать кондиционным, если оно содержит не менее 1% розавина. При этом количество основного действующего вещества — салидрозида — соответствует требованиям фармакопейной статьи на корневища и корни родиолы розовой.

Лекарственные препараты родиолы

Основным и наиболее доступным препаратом золотого корня для лечебного применения является экстракт родиолы жидкий (Extractum Rhodiolae fluidum). Его получают из измельченных корней и корневищ растения путем экстрагирования 40%-ным спиртом в соотношении 1 : 1 методом реперколяции на диффузионной батарее. Это жидкость темно-бурого цвета, характерного ароматного запаха, напоминающего запах розы, сильно вяжущего вкуса.

Согласно требованиям фармакопейной статьи (ФС 42-2163-84) экстракт родиолы жидкий имеет следующие числовые показатели: содержание спирта — не менее 34%, салидрозида — не менее 0,5% и не более 0,8%. Количественное определение салидрозида заключается в обработке экстракта 10-кратным объемом 10%-ного раствора ацетата свинца, последовательного добавления к полученному раствору сульфата натрия, карбоната натрия и диазотированного сульфацила с последующим спектрофотометрированием при длине волн 485 нм [Краснов Е. А., Андреева Т. И., 1984]. Хранят экстракт в прохладном, защищенном от света месте. Срок хранения до трех лет.

Приказом министра здравоохранения СССР № 933 от 13 октября 1975 года разрешено медицинское применение и промышленное производство экстракта ро-

диолы жидкого (регистрационное удостоверение № 75/933/14).

Учитывая, что при длительном хранении препарата возможно его загустевание с превращением в желеподобную недозируемую массу, взамен жидкого экстракта родиолы предложена более рациональная лекарственная форма — таблетки с сухим экстрактом [Прищеп Т. П. и соавт., 1980].

Для экспериментальных исследований обычно применяют очищенный препарат — родозин, получаемый путем обработки жидкого экстракта родиолы 15%-ным раствором ацетата свинца и последующего обессоливания катионитом КУ-2 (H^+-форма) и анионитом ЭДЭ-10П (OH^--форма) [Краснов Е. А. и соавт., 1966]. Это прозрачная жидкость светло-желтого цвета, специфического запаха и горького вкуса, содержащая около 0,5% салидрозида. Препарат можно вводить подкожно, внутримышечно и внутривенно.

Перспективы использования других видов рода Rhodiola

Высокая эффективность препаратов родиолы розовой привлекла внимание к изучению других видов рода Rhodiola. Согласно последним данным [Черепанов С. К., 1981], этот род включает 22 вида, из них в горах Южной Сибири произрастает 6 видов: родиолы розовая, перистонадрезная, морозная, четырехлепестная, Крылова и ярко-красная. К нему отнесены многолетние растения с 4-, реже 5-членными цветами, преимущественно двудомные. Чашечка остающаяся, венчик желтый, желто-зеленый, кремовый, бело-розовый или красный; соцветие конечное щитковидное, головчато-щитковидное или кистевидное. Листовки прямые, семена многочисленные, мелкие. Корневище деревянистое, большей частью ветвящееся. Стебли неветвистые, прямостоячие или несколько изогнутые, много- или малочисленные.

Род Rhodiola имеет голарктический дизъюнктивный ареал, виды его распространены преимущественно в горных системах Центральной Азии: Памире, Алтае, Тянь-Шане, Саянах. В экологическом отношении для представителей этого рода характерна приуроченность к влажным местообитаниям, произрастание в высокогорной, горно-лесной и арктической областях.

Химико-фармакологическое исследование 11 видов рода Rhodiola, собранных в разных районах Алтая, Тянь-Шаня и Саян [Краснов Е. А. и соавт., 1973], показало, что подземные части большинства изученных видов содержат дубильные вещества пирогалловой и (или) пирокахетиновой групп, органические кислоты, кумарины и флавоноиды. Из корневищ родиол четырехчленной, перистонадрезной, холодной, морозной, линейнолистной, Кириллова, разнозубчатой, иремельской колоночной хроматографией на оксиде алюминия и полиамиде были выделены п-тирозол и салидрозид [Краснов Е. А. и соавт., 1979].

Из подземных частей родиол Литвинова и прямостебельной получены п-оксиацетофенон и пицеин. Заслуживает внимания значительное отличие по химическому составу двух видов — родиол четырехчленной и ярко-красной. Из последней выделены арбутин, гидрохинон, 6-О-галлоиларбутин, изокверцитрин и гиперозид, отсутствующие в родиоле четырехчленной [Краснов Е. А., Хоружая Т. Г., 1974; Краснов Е. А. и соавт., 1975, 1978а].

Сравнительная оценка стимулирующей активности препаратов, полученных из указанных видов родиол, свидетельствует о несомненных преимуществах извлечений из родиолы розовой. Вместе с тем высокой активностью обладают родиолы четырехчленная (Rh. quadrifida Fisch. et Mey), холодная (Rh. gelida Schrenk), разнозубчатая (Rh. heterodonta Boriss) и перистонадрезная (Rh. pinnatifida Boriss.) [Краснов Е. А. и соавт., 1978б.] Однако учитывая ограниченные естественные запасы этих видов, практический интерес может представлять, по-видимому, родиола перистонадрезная, так как она легко интродуцируется, хорошо приспосабливается к равнинным условиям и в культуре масса подземных органов резко возрастает (в 7—10 раз), превосходя корневища многолетних дикорастущих экземпляров.

По морфологическим признакам родиола перистонадрезная отличается от родиолы розовой коротким корневищем, более тонкими, длинными шнуровидными корнями и ланцетными, суженными к соцветию перистозубчатыми листьями. Стебли у нее в числе 2—4 выходят из каждого ответвления стержня, 15—20 см высотой и 3—4 мм в диаметре, прямые, густолиственные. Соцветие густое, зонтиковидное, многоцветковое, окру-

женное листьями. Цветки двудомные, чашелистики желто-зеленые, 4 мм длиной, ланцетные. Лепестки желтые, туповатые, 6 мм длиной. Плодики продолговато-ланцетные, около 7 мм длиной. Семена бурые, 2 мм длиной и около 1 мм шириной.

Родиола перистонадрезная обладает узким ареалом, охватывающим Сангилен, Тувинское нагорье, юго-восточные и центральные районы Восточного Саяна, Хамар-Дабан. Произрастает преимущественно в подгольцовом поясе и верхней половине лесного пояса, в полосе кедрово-лиственичных редколесий. Средняя масса корневищ около 10 г, но иногда достигает 100 г [Суров Ю. П. и соавт., 1973; Положий А. В. и соавт., 1976].

При химическом исследовании родиолы перистонадрезной [Суров Ю. П. и соавт., 1973] как в траве, так и в подземной части растения выявлены флавоноиды, дубильные вещества смешанной группы, кумарины и небольшое количество алкалоидов.

Из надземной части растения получена сумма оснований, при разделении которой на колонках с оксидом алюминия выделены три алкалоида: (±)-седамин, (—)-сединин и (+)-седридин. Из подземных органов помимо салидрозида и п-тирозола изолированы кофейная, галловая, хлорогеновая кислоты, эскулетин и два флавонольных гликозида. Последние оказались новыми, не описанными в литературе соединениями и на основании данных химического изучения, ферментативного гидролиза, УФ-, ИК-спектров, поляриметрического анализа охарактеризованы нами как гербацетин-8-O-α-L-арабинопиранозил-4′-O-α-L-рамнопиранозид (пиннаторолин) и гербацетин-8-O-β-D-ксилопиранозил-4′-O-α-L-рамнопиранозид, названный пиннатилином [Краснов Е. А., 1975; Краснов Е. А. и соавт., 1979].

Родиола перистонадрезная впервые интродуцирована в Сибирском ботаническом саду Томского университета в 1971 году посевом семян и посадкой корневищ. Растение может выращиваться как на светло-серой лесной, так и на лугово-черноземной почве; на обоих агрофонах оно проходит весь цикл развития: вегетирует, цветет и плодоносит. Отрастание наблюдается сразу после таяния снега, бутоны появляются в начале—середине мая. Цветение наступает в середине мая—начале июня, семена созревают в конце июня—июле. Вторичное отрастание побегов происходит в конце июня—начале июля, а иногда (в сухие годы) его не

наблюдают [Свиридова Т. П., 1980, 1982]. Всхожесть семян в различные годы колеблется от 4 до 36%. Благотворное влияние оказывает промораживание, повышая всхожесть до 69%.

Важно отметить значительное увеличение к концу второго года жизни размеров и массы корневой системы. Средняя масса сырого корневища с корнями двухлетних растений составляла 71,2 г, а отдельные экземпляры достигали 146 г (у дикорастущих растений — около 10 г). На пятом году жизни масса подземной части достигала 245 г. Наблюдаются отличия и в надземной части. Так, количество стеблей в природе обычно 2—4, в культуре—до 25.

При исследовании химического состава культивируемой родиолы перистонадрезной в траве и подземной массе растения установлено содержание салидрозида, п-тирозола, флавоноидов, танидов смешанной группы, кумаринов, антрахинонов и органических кислот. Содержание салидрозида, танидов и общей суммы полифенолов зависит от возраста и фазы развития растения. Суммарное количество салидрозида и п-тирозола варьировало от 0,49 до 1,5% [Ревина Т. А., Краснов Е. А., 1975]. Сравнительное определение количественного содержания дубильных веществ в корневищах дикорастущих и культивируемых растений выявило значительное превосходство дикорастущих (соответственно 11,8 и 0,91% от массы абсолютно сухого сырья).

Растения рода Rhodiola помимо психостимулирующей обнаружили и другие виды биологической активности. Выраженными противовоспалительными свойствами по тесту экссудативного перитонита обладают жидкие экстракты родиол перистонадрезной и ярко-красной и их фенольные компоненты (сумма флавоноидов, галловая кислота, арбутин, 6-О-галлоиларбутин).

Выраженное влияние на проницаемость капилляров обнаружил ацетилродалгин, полученный из родиол морозной и Крылова, а препараты родиолы морозной проявили отчетливое противосудорожное действие по тестам коразолового «титрования» и максимального электрошока.

Глава II

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РОДИОЛЫ В СВЯЗИ С ИНТРОДУКЦИЕЙ[3]

Возрастающая потребность в сырье родиолы розовой, запасы которой быстро истощаются в природных местообитаниях из-за интенсивной нерегулируемой заготовки и хищнического сбора частными лицами [Суров Ю. П., 1965, 1973; Куваев В. Б., 1984], не может быть удовлетворена только возобновлением естественных зарослей. Одним из действенных путей сохранности природных зарослей лекарственных растений является введение их в культуру, создание промышленных плантаций официнальных растений, где они обычно характеризуются большей, нежели в естественных условиях, продуктивностью и сохранением качества сырья [Ресурсы..., 1984]. В особенности это относится к видам, у которых используются подземные органы.

Для успешной интродукции родиолы розовой значительный интерес представляет сравнительное изучение экологических и биологических особенностей растения в условиях естественного произрастания (Семинский хребет Алтая, 1800—2000 м над уровнем моря) и в культуре в низкогорьях Алтая (Горно-Алтайск, 430 м над уровнем моря), проведенное Е. Ф. Ким (1973—1983).

В условиях высокогорий вся вегетация дикорастущего растения укладывается в 3—3,5 месяца, максимум накопления салидрозида имеет место в стадиях цветения и плодоношения. В культуре отмечено ускоренное развитие родиолы розовой: вегетация начинается почти на полтора месяца раньше, чем в естественных условиях обитания, а по массе подземной части и семенной продуктивности растение превосходит многолетние дикорастущие экземпляры.

---

[3] Глава написана при участии Е. Ф. Ким.

Содержание салидрозида в корневищах одно-, двух- и трехлетних культивируемых растений, выращенных из семян, по сравнению с таковыми у одновозрастных семенных растений из естественного местообитания существенно не изменяется, причем максимум накопления салидрозида приходится на период конец цветения — начало плодоношения. Указанные результаты нашли свое подтверждение в Сибирском ботаническом саду (Томск), где Г. Я. Степанюк и Т. А. Ревина (1978) обнаружили увеличение содержания в период цветения культивируемой родиолы розовой как салидрозида, так и общей суммы полифенолов.

Условия районов интродукции в Сибири (Горно-Алтайск, Томск) и естественного произрастания (Семинский хребет Алтая) наряду со сходными элементами имеют значительные отличия. Климат указанных районов характеризуется как континентальный с теплым летом и холодной зимой, равномерным увлажнением, довольно резкими изменениями элементов погоды в сравнительно короткие периоды времени. По количеству атмосферных осадков эта территория относится к зоне избыточного и достаточного увлажнения. Однако климатические условия мест интродукции значительно мягче, чем зоны естественного произрастания. Ресурсы солнечного света и тепла за год характеризуются большей величиной.

Вегетационный период в условиях Горно-Алтайска и Томска почти в 2 раза длиннее, а вероятность заморозков намного меньше, чем на Семинском хребте (средняя продолжительность безморозного периода составляет 4 месяца против 2). При более высоких весенне-летних температурах воздуха и почвы в Горно-Алтайске и Томске создаются благоприятные условия для культуры многолетников.

Особенности роста и развития

В природе родиола розовая начинает отрастать в конце мая — начале июня, цветет в конце июня—начале июля, а в первой половине августа образует зрелые семена. В результате многолетних наблюдений Ю. М. Днепровский и соавт. (1975) установили, что условия естественного местообитания оказывают заметное влияние на сезонный ритм роста и развития родиолы розовой, при этом сроки наступления фенофаз находятся в зави-

симости от водно-температурного режима. На каменистых склонах, хорошо прогреваемых и увлажненных в период таяния снежников, отрастание родиолы розовой начинается раньше, нежели в других местах обитания; здесь растения вступают раньше также в фазы цветения и плодоношения.

Число, размеры и масса отдельных органов родиолы розовой, Горно-Алтайска

Условия произрастания	Высота растений, см	Число цветоносных побегов у особи	Число листьев на 1 стебле
Естественные заросли			
Многолетние:			
на берегах непересыхающих ручьев	16,3±0,76	1,2±0,08	40,3±0,42
на днищах и берегах пересыхающих ручьев и водотоков	26,3±0,79	2,2±0,22	58,6±0,61
на каменистых и щебнистых склонах	19,4±0,74	1,4±0,18	39,4±0,37
Из семян на днищах и берегах пересыхающих ручьев и водотоков:			
однолетние	Стебель укорочен.	—	7,9±0,36
двухлетние	9,7±0,42	2,5±0,25	20,0±0,97
трехлетние	17,6±0,73	2,6±0,21	23,3±1,14
Культура			
Из семян:			
однолетние	8,0±0,21	1,0±0,05	35,6±0,96
двухлетние	24,3±1,51	5,5±0,27	62,8±3,42
трехлетние	20,5±0,56	13,1±0,79	52,5±2,21
Из отрезков корневищ:			
первого года жизни	21,8±0,79	3,1±0,16	73,0±1,46
второго	26,6±0,63	7,8±0,57	77,8±1,99
третьего	28,7±0,88	16,0±0,81	88,0±0,80

Наиболее интенсивным ростом отличаются растения, обитающие по днищам и берегам периодически пересыхающих ручьев и водотоков. Здесь среднесуточный линейный прирост надземного побега за период от отрастания до начала созревания семян составляет 0,59 см, в то время как у растений, поселяющихся по берегам

Таблица 4

выращенной в естественных условиях и в условиях культуры в 1972—1974 гг. (M±m, n=50)

Длина листа, см	Число почек возобновления	Масса растения, г	
		общая	в том числе корневищ
1,5±0,06	—	—	26,3±1,31
3,1±0,09	5,5±0,40	—	54,8±0,42
1,2±0,03	—	—	13,4±1,32
1,1±0,04	2,1±0,04	2,1±0,04	0,1±0,01
1,3±0,06	2,7±0,12	1,7±0,06	0,4±0,02
1,2±0,07	4,7±0,34	3,9±0,12	1,6±0,05
2,0±0,03	7,0±0,25	2,8±0,05	1,2±0,04
3,7±0,03	25,0±1,59	30,3±1,41	11,0±0,52
3,2±0,31	24,3±0,66	100,7±0,66	52,4±1,63
3,5±0,11	48,2±3,84	37,0±1,53	26,7±1,52
3,8±0,07	82,2±1,51	143,3±2,37	98,4±1,61
3,3±0,10	102,8±1,92	251,4±3,29	167,7±4,29

непересыхающих ручьев, где корневая система находится в зоне постоянного затопления, — 0,46 см; еще ниже прирост (0,37 см) у растений каменистых и щебнистых склонов, обитающих в условиях ограниченного увлажнения.

По числу и высоте надземных побегов, а также по массе корневищ особенно выделяются растения, обитающие по пересыхающим ручьям и водотокам, условия которых, очевидно, можно отнести к оптимальным. Средняя масса корневищ у этих растений превышает более чем в два раза таковую у растений, обитающих по берегам непересыхающих ручьев, и более чем в четыре раза — массу корневищ растений каменистых и щебнистых склонов (табл. 4). Условия избыточного, а также ограниченного водоснабжения почвы отрицательно влияют на ростовые процессы родиолы розовой. В том и другом случае уменьшаются размеры всех органов, облиственность стебля и количество цветоносных побегов. При избыточном увлажнении корневища подвергаются загниванию вследствие имеющих место анаэробных условий [Днепровский Ю. М., Ким Е. Ф., 1975].

Начало всех фаз развития сдвигается на более ранние сроки. Растения, выращенные из отрезков корневищ, цветут и плодоносят уже в первый год (отдельные особи). На второй год число цветущих особей составляет около 20%, на третий — около 40%. Продолжительность вегетации достигает 150—160 дней.

Рост и развитие родиолы розовой, выращенной из семян, имеют свои особенности, заключающиеся в том, что в первый год растения развиваются очень медленно: от появления семядолей до развития первых настоящих листьев проходит 30—40 дней; рост стебля начинается в первых числах июня и продолжается до конца июля, стебель достигает высоты в среднем 8 см и несет до 40 листьев [Днепровский Ю. М. и соавт., 1975]. На второй и третий годы жизни отрастание начинается вслед за таянием снега, часто молодые побеги пробиваются из-под тающего снега. Цветение у этих растений начинается на второй год, однако число цветущих растений небольшое — около 5%, на третий год — 15%.

При изучении ритма развития родиолы розовой в условиях интродукции Томска посевом семян [Ревина Т. А. и соавт., 1975; Свиридова Т. П., 1978] установлено, что на 4—5-й день после посева семян на поверхности почвы появлялись две зеленые семядоли округло-

яйцевидной формы 1—1,2 мм длины, 0,8—4 мм ширины; гипокотиль проростков имел длину 1—2 мм. На 10—15-й день после прорастания отмечена первая пара настоящих листьев, после чего наблюдается интенсивный рост гипокотиля. Стебель начинает формироваться на 35—40-й день после появления проростков.

В отличие от устойчивого одноразового цветения и плодоношения в природных местообитаниях, в условиях культуры для родиолы розовой характерно наличие второй генерации побегов, начало отрастания которых приходится на конец июня — начало июля. Эти побеги растут быстрее побегов первой генерации: за 15—20 дней они достигают высоты 20—25 см (до 30 см) и несут 70 и более листьев. Однако только некоторые из них успевают зацвести и дать зрелые семена.

При посеве семян в условиях Семинского хребта всходы появились на 42 дня позже, чем в Горно-Алтайске. К концу вегетации растения имели укороченный стебель с 7—8 листьями и очень маленькое корневище, уступающее корневищу одновозрастных растений в культуре как по массе, так и по числу почек возобновления. Цветение растений наблюдалось на третий год жизни и всего лишь у 1% растений. Вторичного отрастания растений родиолы розовой в условиях естественного произрастания не происходило.

По мнению большинства исследователей, условия культуры приводят к ускорению темпов развития выращиваемых растений по сравнению с дикорастущими особями, причем ускорение происходит главным образом на виргинильном этапе. Этот феномен отмечен и при изучении биологии развития родиолы розовой [Казаринова Н. В., 1975; Ким Е. Ф., 1976; Свиридова Т. П., 1978]: в условиях культуры на первом году жизни наблюдается цветение у единичных растений, а массовое цветение начинается с двухлетнего возраста. В естественных условиях произрастания виргинильный период у родиолы розовой, по данным Е. Л. Нухимовского (1974), длится 7—40, чаще 12—20 лет, а по данным А. В. Положий и Н. В. Ревякиной (1976),—6—10 лет.

В условиях культуры резко увеличивается продуктивность родиолы розовой (размеры и масса растений). Средняя масса корневища двухлетних особей более чем в 20, а трехлетних — более чем в 30 раз превышает массу корневища одновозрастных растений из естественного местообитания. Корневища вегетативно размножен-

ных растений второго и третьего года жизни в 2—3 раза превышают по массе корневища многолетних растений, собранных на Семинском хребте. Вегетативно размноженные растения на второй год жизни, а сеянцы уже в первый год заметно превосходят одновозрастные растения естественного местообитания по количеству побегов, их высоте и облиственности, по размерам ассимилирующих органов, количеству почек возобновления, по массе всего растения и отдельных его частей (см. табл. 4).

Аналогичная закономерность, указывающая на более сильное развитие растения в культуре, прослеживается также при выращивании родиолы розовой в условиях Томска. В первый год жизни растение отличается медленным ростом. У 35—56-дневных проростков начинают формироваться стебли, которые к началу сентября достигают высоты 6—16 см. Максимальный прирост вегетативных побегов приходится на период цветения и составляет 0,5—0,9 см за сутки. С возрастом габитус растений увеличивается, при этом наблюдалось увеличение периода вегетации за счет вторичного отрастания, и уже на четвертом году жизни культивируемая родиола розовая по ряду показателей превосходила дикорастущие экземпляры (табл. 5).

Таблица 5

Характеристика родиолы розовой, культивируемой в Сибирском ботаническом саду (Томск) ($M \pm m$)

Год жизни	Высота растения, см	Количество побегов в кусте	Количество генеративных побегов	Масса подземной части 1 экземпляра, г	Содержание салидрозида, %
2	28,5±0,66	10,7±0,58	2,0±0,28	115,8± 5,14	0,66±0,040
3	33,4±1,72	28,4±4,18	6,5±2,01	323,0±29,02	0,92±0,010
4	38,1±2,51	61,8±5,66	32,5±5,04	688,0±91,62	0,67±0,003
5	40,9±3,52	63,3±4,39	21,8±2,28	660,0±45,32	1,46±0,006
6	40,2±2,29	88,7±8,11	32,7±4,30	980,0±78,50	1,59±0,050
7	31,5±2,82	52,0±8,99	13,6±3,52	1340,0±129,60	1,42±0,020

Водный режим. Важное значение имеет изучение особенностей водного режима родиолы розовой в новых условиях, поскольку этот показатель тесно связан с тепловым режимом и наиболее существенно изменяется

при переселении растения в низкогорье. Указанные факторы предопределяют уровень и характер обмена веществ, а следовательно, образование и накопление салидрозида — основного действующего вещества родиолы розовой. Показатели, характеризующие емкость и напряженность водного режима родиолы розовой, перенесенной из горного пояса в предгорную зону Алтая, представлены в табл. 6.

Таблица 6

Некоторые показатели водного режима в листьях многолетних растений родиолы розовой в естественных условиях обитания и в культуре [Ким Е. Ф., 1983]

Место сбора, фаза развития	Содержание воды, % от сырой массы			Осмотическое давление клеточного сока, атм по сахарозе
	общей	свободной	связанной	
Семинский хребет				
Вегетация	88,6	27,4	61,2	5,37
Цветение	92,1	27,0	65,1	3,96
Плодоношение	89,4	16,3	73,1	5,86
Горно-Алтайск				
Растения второго года культуры:				
вегетация	85,9	7,2	78,7	5,77
цветение	86,9	4,3	82,6	5,39
плодоношение	86,0	1,8	84,2	5,67
Растения третьего года культуры:				
вегетация	87,5	16,0	71,5	4,75
цветение	90,4	9,9	80,5	3,96
плодоношение	88,7	6,0	82,7	5,29

Обращает на себя внимание тот факт, что при тенденции снижения общей оводненности листьев последняя в условиях культуры остается высокой на протяжении всей вегетации растений (90,4—85,9%). Реакцией интродуцента на возросшие водоотнимающие силы но-

вой среды (повышенная температура и низкая относительная влажность воздуха) является перераспределение отдельных фракций внутриклеточной воды, характер которого указывает на определенную напряженность водного режима, особенно в фазе цветения и плодоношения. Содержание свободной фракции воды (1,8—16,0%) уменьшается в 3—5 раз по сравнению с естественными условиями обитания, заметно возрастает количество коллоидно-связанной воды (71,5—84,2%) и водоудерживающая способность листьев. Вместе с тем новые условия обитания не оказывают существенного влияния на величину осмотического давления клеточного сока листьев, которая остается низкой (3,96—5,77 атм).

Как известно, к числу важнейших механизмов регулирования водного режима растений относится устьичный аппарат. Листья родиолы розовой амфистоматические, большинство устьиц расположено на верхнем эпидермисе, кутикулярный слой мощный, система жилок развита слабо.

В естественных условиях средняя дневная величина устьичной щели по исследуемым местообитаниям определяется степенью водообеспеченности. У растений каменистых склонов величина устьичных щелей наименьшая (до 4,65 мкм). Этой же закономерности (обратная связь) подчинено и количество устьиц на единицу листовой поверхности. У родиолы розовой, обитающей в условиях избыточного водоснабжения, среднее число устьиц на 1 см^2 поверхности верхнего эпидермиса составляет (шт.): 3646±61, нижнего — 2753±108, в условиях неустойчивого водоснабжения соответственно — 4411±43 и 3891±87, а в условиях ограниченного водоснабжения — 5492±44 и 4759±42.

При перенесении родиолы розовой в низкогорье число устьиц растений через 2—3 года увеличивается на верхнем эпидермисе листа (5117±23) и уменьшается на нижнем (2899±22), более чем вдвое увеличивается ширина устьичной щели в дневное время. Динамика устьичных движений прямо коррелирует с величиной водоотнимающего фактора внешней среды, несмотря на ограниченные запасы влаги в почве. Это приводит к резкому увеличению полуденного водного дефицита, к перегреву листьев. В условиях Горно-Алтайска наиболее опасное время для родиолы розовой — конец мая—июнь. В междождливые периоды этих месяцев, когда относительная влажность воздуха нередко опускается до 13—

15%, а температура поднимается выше 30°, зарегистрированы тепловые повреждения листьев и генеративных органов.

В новых условиях меняется характер дневного хода транспирации. Вместо пикообразных кривых в условиях Семинского хребта с большими подъемами в дневные и минимумом транспирации в ранние утренние и поздние вечерние часы в культуре наблюдается быстрое нарастание интенсивности транспирации в утренние (до 200 г · м²/ч и более) и снижение в вечерние часы при сохранении довольно устойчивого ее показателя (165,0—259,9 г · м²/ч) в течение всего дня. Дневной максимум во все сроки определения приходится на 12—15 ч. Сравнительно высокая интенсивность транспирации отмечается в начале вегетации, в период отрастания растений. Абсолютные величины ее в этот период доходят до 334,4—367,2, а среднедневная интенсивность транспирации равняется 221,1 г · м²/ч. В другие фазы развития абсолютные величины не превышают 258,9 г · м²/ч. Сравнительно высокая интенсивность транспирации в самом начале вегетации связана, очевидно, с повышенной оводненностью тканей растений. Абсолютный максимум в культуре ниже, чем в природе, однако среднедневная интенсивность транспирации практически не изменяется (в природе 121,0—175,0 г · м²/ч, в культуре 136,0—169,2 г · м²/ч). Повышенная интенсивность транспирации в утренние и относительно стабильные ее показатели в дневные часы отражают приспособительную реакцию интродуцента на изменившиеся условия среды. При таком ходе транспирации растения более экономно расходуют воду в течение дня в связи с более высокой температурой и пониженной влажностью воздуха и почвы.

В условиях культуры повышается водоудерживающая способность (ВУС) листьев родиолы розовой. Потеря воды при 3-часовом завядании в различные сроки определения колеблется (%): у растений первого года жизни — 14,5—24,5, второго — 6,6—19,2, третьего — 4,2—15,8.

ВУС листьев зависит от времени пребывания родиолы розовой в условиях культуры. Легче отдают воду растения первого и второго года, труднее — третьего года жизни. В первые два года культуры в связи с напряжением водоотнимающих факторов (прежде всего температурного) потеря воды при завядании не обеспе-

чивается свободной ее формой и в водоотдачу вовлекается связанная вода. Так, у растений первого года жизни в новых условиях в фазы вегетации, цветения и плодоношения свободная вода полностью расходуется в первый час подсушивания. У растений второго года жизни значительные потери в первый час завядания (вегетативная фаза — 18,6%, цветение — 40,0%, плодоношение — 45,0%) обеспечиваются за счет связанной воды. И только у растений третьего года жизни в новых условиях затраты воды при завядании обеспечиваются фондом свободной воды: при экспозиции один час растения в течение вегетации теряют 29,5—54,0%, два часа — 52,6—75,0%, три часа — 68,4—90,1% воды. Связанная вода при завядании растений не затрачивается.

Вышеизложенные факты говорят о том, что в условиях культуры ВУС листьев по сравнению с дикорастущей родиолой розовой значительно увеличивается: в первый год к моменту цветения — начала плодоношения в 1,6, во второй год — в 2—3 и в третий — 2,6—4,7 раза. Абсолютные величины водоудерживающей способности повышаются, как правило, к концу вегетации.

Увеличение ВУС у растений-интродуцентов, по-видимому, тесно связано с оводненностью тканей. В первый, а особенно во второй год пребывания родиолы розовой в новых условиях резко сокращается количество физиологически активной и, наоборот, увеличивается содержание воды, упорядоченной высокополимерными соединениями: к концу второго года в клетках растений практически почти вся вода оказывается в связанном состоянии. Наличие большого количества трудноизвлекаемой воды в листьях приводит к изменению структурированности протоплазмы, снижению подвижности воды, повышению стойкости белковых молекул и действию обезвоживающих факторов и как следствие — к увеличению ВУС, а вместе с тем и устойчивости родиолы розовой к повышенной температуре.

Таким образом, сопоставление с данными, полученными у исследуемого объекта в естественных местообитаниях, свидетельствует, что водный режим родиолы розовой в условиях культуры напряжен. Реакция интродуцента на неблагоприятные факторы новой среды проявляется в понижении уровня оводненности тканей, характерном перераспределении отдельных форм воды, изменении характера транспирации, увеличении ВУС.

Высокая способность родиолы розовой переводить физиологически активную воду в связанное состояние при возрастании водоотнимающих сил (повышенная температура и низкая относительная влажность воздуха) предполагает наличие у интродуцента чувствительного механизма защиты водного режима от неблагоприятных факторов среды. Если на первом и втором году культуры отмечается определенное напряжение водного режима родиолы розовой, то третий год характеризуется установлением режима на новом уровне, обеспечивающем нормальный рост и развитие растения в новых, не свойственных ему условиях произрастания.

Фотосинтез. Продуктивность фотосинтеза родиолы розовой в условиях естественного обитания колеблется в пределах 0,208—0,812 г · м²/ч сухого вещества. В начале вегетации (отрастание) она сравнительно низкая и в зависимости от местообитаний варьирует от 0,236 до 0,330 г · м²/ч, максимальных величин достигает в период активного роста и начала плодоношения (0,700—0,800 г · м²/ч). У растений, произрастающих по днищам и берегам временных ручьев и водотоков, фотосинтез на протяжении почти всей вегетации сохраняет высокие значения (0,564—0,812 г · м²/ч). В условиях избыточного, как и недостаточного, водоснабжения на протяжении всей вегетации продуктивность фотосинтеза не поднимается выше 0,550 г · м²/ч [Ким Е. Ф., 1983].

Определение продуктивности фотосинтеза у родиолы розовой в условиях культуры проведено в полевые сезоны 1973—1974 годов. Объектами исследования являлись вегетативно размноженные растения второго и третьего года. Для сравнения использовали дикорастущие растения, обитающие по днищам и берегам пересыхающих ручьев и водотоков.

Продуктивность фотосинтеза у растений второго года культуры в течение вегетационного периода колебалась в пределах 0,337—1,166 г·м²/ч. На третий год культуры продуктивность фотосинтеза заметно увеличивалась и в отдельные фазы развития достигала 1,2—1,4 г·м²/ч. Кривые сезонного хода продуктивности фотосинтеза имеют одновершинный характер. Максимум накопления органического вещества совпадает с периодами активного роста и приходится на фазы вегетации и цветения. Высокая продуктивность фотосинтеза у растений как второго, так и третьего года культуры сохранялась на протяжении почти всей вегетации (от

отрастания до начала плодоношения), достигая минимальных величин к концу плодоношения. Средняя продуктивность фотосинтеза за вегетационный период у растений второго года культуры составляет 0,7 г·м^2/ч, третьего года — 0,8 г·м^2/ч.

Высокая фотосинтетическая способность на протяжении всей вегетации обеспечивает родиоле розовой в культуре более пышный рост и развитие: увеличивается общая кустистость, облиственность стебля и размеры ассимилирующих органов, масса всего растения и отдельных его частей.

Полученные данные свидетельствуют, что экологический оптимум родиолы розовой лежит за пределами современного ареала вида. В условиях естественного ареала родиола розовая не проявляет все свои потенциальные способности к максимальной продуктивности, не реализует свои наследственные возможности. Реакция этого вида на необычные для нее условия выражается в повышении общей продуктивности. Скрытые потенции вида определяют широкие возможности выращивания родиолы розовой в условиях культуры.

Жаростойкость. При выявлении реакции родиолы розовой на новые условия среды проведено изучение жаростойкости данного вида к супероптимальным температурам [Ким Е. Ф., 1977]. При получасовом воздействии температура, при которой отмечаются видимые повреждения листьев в фазы вегетации и цветения, составляла у растений второго года 50° С, третьего — 50—53° С. С повышением температуры до 59° С площадь повреждения листовой поверхности увеличивается в фазу активного роста у растений второго года до 22,5%, третьего — 15,2%, в фазу цветения составляет соответственно 32,6 и 36,1% от общей площади листа. Летальной (при которой повреждалось более 50% листовой пластинки) была температура в фазу вегетации 62° С, цветения — 65° С.

С увеличением срока пребывания и возраста растений в новых условиях жаростойкость родиолы розовой повышается. Так, если у растений второго года культуры в фазу цветения повреждалось 12,4% листовой поверхности, то у растений третьего года — 10,8%; при температуре 56° С соответственно 18,8 и 11,1%; 59° С— 22,5 и 15,2%. Отмеченное повышение жаростойкости при температуре 50—56° С еще более выражено у растений-интродуцентов четвертого года культуры.

Повышение жаростойкости родиолы розовой в условиях культуры можно объяснить увеличением количества связанной воды в листьях: на второй — третий год пребывания родиолы розовой в новых условиях в фазу вегетации оно повышается до 71,5—78,8%, цветения — начало плодоношения — до 80,5—84,2% (в природе 65,1%). Количество же свободной воды в этот период резко понижается (до 4,3—1,8%). Такое перераспределение отдельных фракций приводит к заметному повышению жаростойкости родиолы розовой в условиях культуры.

Содержание и динамика накопления салидрозида. Интродукция нередко приводит к понижению содержания биологически активных веществ. Поэтому определение содержания и динамики накопления салидрозида в родиоле розовой в условиях культуры являлось важнейшим вопросом, оно предопределяло как саму целесообразность введения растения в культуру, так и разработку специфических приемов возделывания его с учетом эколого-биологических особенностей вида.

Результаты исследований, проведенных Е. Ф. Ким (1975), показали, что у многолетних растений Семинского хребта (днища и берега временных ручьев и водотоков) в зависимости от фазы развития содержания салидрозида в корневищах колеблется в пределах 0,7—1,0%. Максимальное количество салидрозида приходится на период конец цветения — начало плодоношения, минимальное—на фазу начала вегетации.

В культуре содержание салидрозида в корневищах родиолы розовой понижается, более того, это снижение носит прогрессирующий характер. В первый год содержание салидрозида близко к таковому в корневищах растений естественного местообитания. На второй и особенно на третий год наблюдается резкий спад в накоплении салидрозида (до 0,4%), на четвертый год процесс накопления салидрозида стабилизируется, оставаясь, однако, на низком уровне (0,4—0,6%). В первые два года максимальное содержание салидрозида в корневищах вегетативно размноженных растений приходится на начало вегетации (0,7—0,8%), на третий—четвертый год максимум сдвигается на период конец цветения — начало плодоношения (0,6%). К концу вегетации содержание салидрозида понижается, что харак-

терно для интродуцентов всех возрастов. В корневищах одно-трехлетних сеянцев содержание салидрозида (при определении в конце вегетации) практически не изменяется по сравнению с одновозрастными сеянцами естественного местообитания, однако остается довольно низким — 0,38—0,45%.

В условиях культуры салидрозид обнаруживается и в надземной части родиолы розовой. Содержание его небольшое и колеблется в пределах 0,08—0,21%. Максимальное количество салидрозида в зеленой части зафиксировано в фазу плодоношения и в конце вегетации.

Снижение содержания салидрозида в корневищах родиолы розовой в культуре можно объяснить значительным усилением ростовых процессов. Отмечается резкое увеличение количества закладывающихся на корневище почек возобновления. Их число ко второму - третьему году у вегетативно размноженных растений увеличивается в 15—20 раз по сравнению с растениями естественного местообитания (5,5; 48,2—82,2 — 100,8). Из общего числа заложившихся почек возобновления $^{1}/_{5}$ — $^{1}/_{6}$ часть на следующий год трогается в рост и дает облиственные побеги и генеративные органы. Обилие закладывающихся почек возобновления приводит к тому, что вегетативно размноженные растения на второй — третий год пребывания в культуре превосходят многолетние растения естественного местообитания по количеству стеблей в кусте, облиственности и размерам ассимилирующих органов, массе всего растения и отдельных его частей. У сеянцев - интродуцентов процесс образования почек возобновления к третьему году стабилизируется, 50% из общего числа их ежегодно реализуется (7 — 3,5; 25 — 13), давая облиственные побеги и генеративные органы, что также приводит к повышению кустистости, площади ассимилирующих органов, массы корневищ (к концу третьего года сеянцы - интродуценты увеличивают свое корневище почти в 50 раз). Резкое увеличение количества почек возобновления, наличие второй волны роста цветения и плодоношения, повышение продуктивности — все это, очевидно, приводит к снижению биологической активности родиолы розовой в новых условиях.

Необходимо отметить, что масса корневищ вегетативно размноженных растений родиолы розовой к кон-

цу второго года культуры увеличивается почти в 2, а к концу третьего года — более чем в 3 раза по сравнению с растениями естественного местообитания. Что касается сеянцев - интродуцентов, то масса их корневищ на втором году более чем в 26, а к концу третьего года — более чем в 30 раз превышает массу одновозрастных сеянцев Семинского хребта (см. табл. 4). Отсюда валовой выход корневищ компенсирует снижение содержания салидрозида родиолы розовой при интродукции. Более того, содержание салидрозида в пересчете на массу корневищ с единицы площади у вегетативно размноженных растений второго — третьего года культуры повышается в 1,4 — 1,9 раза, у двух-трехгодичных семенных растений — в десятки раз по сравнению с одновозрастными растениями, выросшими на Семинском хребте.

Всхожесть семян. В связи с интродукцией родиолы розовой важное значение имеет изучение морфологии семян, их всхожести и энергии прорастания, так как именно эти качества предопределяют возможность семенного возобновления вида в условиях культуры. Исследование морфологии семян растений различных репродукций показало, что наибольшими размерами отличаются семена родиолы розовой, собранные с растений швейцарской репродукции (длина 2,7 мм±0,04 мм, ширина 1,0 мм±0,02 мм), они обладают также большей массой (0,232—0,281 мг); наименьшие показатели у семян растений сибирских репродукций: Алтай — 0,167—0,224 мг, Тува — 0,164 — 0,218 мг [Ревина Т. А. и соавт., 1977].

Семена родиолы розовой в лабораторных условиях при температуре от 5 до 30° обладают низкой всхожестью (4—24%) и энергией прорастания (0—2%) вследствие наличия плотных семенных покровов, затрудняющих доступ кислорода и воды к зародышу [Ким Е. Ф., Днепровский Ю. М., 1972, 1973; Ревина Т. А. и соавт., 1975; Ким Е. Ф., 1977]. При температуре +5° семена начинают прорастать на 5-й день, при +18° — на 3-й день. Всхожесть и энергия прорастания их несколько повышаются, достигая соответственно 11,3 и 2,0%. Высокая положительная температура +30° повышает всхожесть (на 17-й день всхожесть составляет 16,0%), но снижает энергию прорастания.

Данные В. Ю. Мандрик и Л. В. Голышкина (1973) о повышении до 38% всхожести семян родиолы розо-

вой в условиях культуры не нашли подтверждения в работе Е. Ф. Ким, показавшей, что при проращивании семян первой - третьей репродукций, полученных с растений - интродуцентов в условиях Горно-Алтайска, всхожесть по сравнению с контролем не повышалась (рис. 9).



Рис. 9. Фаза плодоношения родиолы розовой в условиях культуры

Изучение эффективности различных приемов предпосевной обработки семян [Ким Е. Ф., 1976а; Свиридова Т. П., 1978] позволило рекомендовать для повышения всхожести и энергии прорастания стратификацию семян (0—2° на влажном ложе в течение 21 дня) с последующей их обработкой 0,1%-ным раствором перекиси водорода или марганцевокислого калия в течение 24 ч. За неделю всхожесть в этих условиях составила

92 и 82% против 7% в контроле. Вероятно, роль стратификации семян в данном случае сводится главным образом к устранению тормозящего действия семенной кожуры, которая теряет свойство водонепроницаемости, и семена прорастают.

Анализ семян на содержание запасных веществ (крахмал, жиры, белки, сахара) в процессе предпосевной обработки и прорастания показал, что в сухих семенах родиолы розовой обнаружены белки, большое количество капель жира, крахмал отсутствует. На 21-й день стратификации наблюдается резкое уменьшение количества белков и особенно жиров, появляется крахмал. На 3-й день после посева количество жира заметно уменьшается, а крахмала резко возрастает. В дальнейшем крахмальные зерна постепенно исчезают, а взамен их накапливаются растворимые сахара. Таким образом, в процессе подготовки и прорастания в семенах родиолы розовой идет превращение трудноусвояемых веществ — белков и жиров в легкодоступные соединения — аминокислоты, сахара. Наиболее четко изменения в биохимии семени наблюдались при стратификации семян с последующей их обработкой растворами перекиси водорода и марганцевокислого калия.

Интенсивная и слабоконтролируемая эксплуатация запасов родиолы розовой привела не только к резкому сокращению численности популяций, но и к сужению границ ареала этого растения. Родиола розовая включена в «Красную книгу» (1975) и занесена в «Красную книгу Казахской ССР» (1981). Растение охраняется в Алтайском и других заповедниках и вводится в культуру в ВИЛР, СБС (Томск), Новосибирской области, но производственные плантации пока не созданы. Родиола розовая нуждается в строжайшей охране, поэтому заготовку посадочного материала этого ценного вида следует проводить с разрешения заготовительных организаций и под контролем Общества охраны природы. Необходимо осуществление широких мероприятий по разработке рационального использования ее природных запасов и воспроизведению их на территории Горного Алтая. Сюда входит широкая разъяснительная работа, строгое ограничение эксплуатации запасов и лицензирование заготовок, учет площадей и мест проведения сборов сырья, интродукция в ботанические сады и питомники лекарственных растений [Коряк А. Д., 1976; Редкие и исчезающие растения Сибири, 1980].

Разумная эксплуатация естественных зарослей золотого корня и выращивание этого ценного вида в условиях культуры вносят определенный вклад в создание сырьевой базы для фармацевтической промышленности. Целесообразно выращивать родиолу розовую не только на полях специализированных хозяйств, но и на пришкольных опытных участках, на станциях юных натуралистов, на полях ученических производственных бригад, на приусадебных участках, в садах и огородах.

Требуется срочно организовать минимально по 1 заказнику для охраны родиолы розовой на Алтае, в Западном и Восточном Саянах. Приписные угодья для заготовок сырья прежде всего могут быть организованы в Западном Саяне (осевые Саянские хребты, хребты Хансын, Шаман), Восточном Саяне (хребты Удинский, Большой Саянский), на Алтае (хребты Катунский, Коргонский и др.) [Положий А. В. и соавт., 1972; Суров Ю. П. и соавт., 1975; Куваев В. Б., 1984].

При введении растений в культуру важным моментом является изучение внутривидового разнообразия и отбор наиболее продуктивных образцов. Проведенные в СБС (Томск) наблюдения за растениями родиолы розовой, выращенными из семян различных географических районов, выявили определенные различия в ритмике сезонного развития. У растений европейских репродукций (Швейцария, Швеция, ГДР) в сравнении с сибирскими происходило запаздывание в наступлении фаз развития на 10—12 дней. Особи различных репродукций отличаются не только по ритму сезонного развития, но и по габитусу, массе подземных органов и содержанию салидрозида; из них выделяются растения, выращенные из семян, полученных из Швейцарии (рис. 10).

Растения томской репродукции проявляют сходные биологические показатели в условиях культуры и отличаются значительным количеством салидрозида, удовлетворяющим требованиям фармакопейной статьи [Ревина Т. А. и соавт., 1977; Свиридова Т. П., 1978]. При интродукции родиолы розовой высадкой отрезков корневищ, завезенных с Алтая (хребет Иолго) и Тувы (Западно-Саянский перевал), не обнаружено заметных различий указанных двух образцов по ритмике сезонного развития и габитусу растения, но по содержанию салидрозида предпочтителен тувинский образец.

В связи с решением вопросов интродукции родиолы розовой значительный интерес представляют исследо-

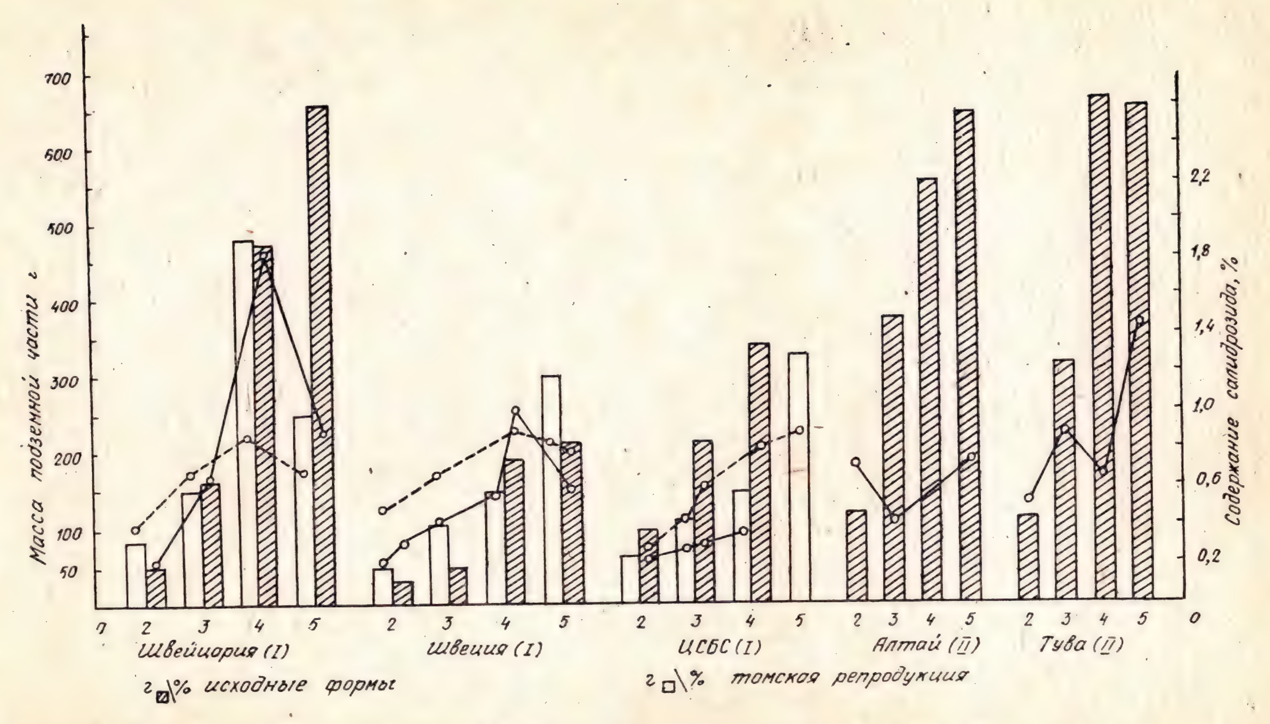


Рис. 10. Масса подземной части и содержание салидрозида у родиолы розовой разного возраста и различных репродукций. Способы размножения: I — семенной; II — вегетативный

вания по выявлению вредителей и заболеваний растения. При этом установлено, что в естественных условиях произрастания (на хребте Холзун) родиола розовая подвержена нападению растительноядных насекомых и патогенных грибов. К ним относятся личинки жука-долгоносика (Hylobius gebleri Bch.), растительный клещ (Eriophyes) и тли (Rhodiolaphis cholsunensis). В естественных ландшафтах они повреждают соцветия, листья, стебли и корневища растений. Личинки баданового долгоносика повреждают корневища родиолы розовой, проделывая в нем ходы, имеющие в поперечнике до 8 мм [Казаринова Н. В., Опанасенко Ф. И., 1973]. Последний наносит ощутимый вред корневищам растения при интродукции в СБС. По-видимому, он попадает с посадочным материалом, так как в Томске этот долгоносик не встречается. При этом степень заражения зависит от типа почвы, на которой произрастает растение; оптимальной в этом отношении является светло-серая почва, на которой за весь период исследования обнаружено только 2 пораженных корневища [Свиридова Т. П., 1982]. Надземной части родиолы розовой, особенно в период отрастания, наносит вред очитковый долгоносик (Apion sedi Germ.). Подмечено, что молодые растения повреждаются слабее, чем старые, и поражение наблюдается лишь при выращивании на лугово-черноземной почве.

Одним из нетрадиционных методов охраны растительных ресурсов и получения биологически активных веществ является культура растительных клеток. Способность культуры изолированных тканей растений образовывать клеточную биомассу, содержащую фармакологически активные вещества, создает основу одному из новейших направлений клеточной биотехнологии.

С целью расширения сырьевых ресурсов проведена интродукция родиолы розовой в культуру ткани [Александрова И., Данилина А., 1983]. Последнюю получали из стеблей, выращенных в стерильных условиях с циклом роста 25—28 дней на классической среде Мурасиге и Скуга [Александрова И. В. и соавт., 1981]. В результате изучения влияния различных соотношений кинитина и НУК на рост каллусных тканей установлено, что в отсутствии любого из гормонов рост ткани родиолы розовой полностью подавляется. Продуктивность сухой биомассы дискретно возрастает при увеличении

НУК от 0 до 20 мг на 1 л среды [Никитина И. В. и соавт., 1983].

Исследование фармакологической активности настойки из культуры ткани родиолы розовой выявило психостимулирующее действие препарата, аналогичное таковому из интактного растения. При сравнительной оценке острой токсичности настоек из культуры ткани и корневища родиолы обнаружена более низкая токсичность у первого препарата [Левина Л. В. и соавт., 1983].

При экспериментальном изучении экстрактов из биомассы культуры ткани родиолы розовой и женьшеня показано, что препараты не вызывают патологических изменений в органах подопытных животных и способствуют физиологической стимуляции клеток эпидермиса, увеличению числа видимых капилляров и фибробластов в сосочковом слое кожи. Полученные данные позволили З. Я. Залем и соавт. (1981) рекомендовать экстракты культуры ткани родиолы розовой и женьшеня в качестве биологически активных добавок в косметические средства, предназначенные для профилактики косметических недостатков кожи, сопровождающихся изменениями окислительных процессов, а также белкового, жирового и гормонального обмена.

Используя методы тонкослойной хроматографии и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), Т. И. Полетаева и соавт. (1983) обнаружили существенные различия в составе и количественном содержании фенольных соединений в препаратах биомассы клеток и нативного корневища, свидетельствующие о глубоких изменениях в метаболизме. В дальнейшем методом ВЭЖХ в составе 70%-ного спиртового экстракта биомассы было обнаружено 16 соединений, поглощающих в УФ-области спектра. После экстракции сконцентрированного водного раствора хлороформом, этилацетатом и н. бутанолом из хлороформенной фракции колоночной хроматографией на силикагеле системой хлороформ—этанол 9:1 и 4:1 выделен п-тирозол. Методом препаративной хроматографии на тонком слое оксида алюминия в системе бутанол—этанол—вода 5:1:2 после перекристаллизации из ацетона получен салидрозид. Содержание п-тирозола и его глюкозида в биомассе клеток составляет 0,04 и 0,15% соответственно [Полетаева Т. И. и соавт., 1984; Краснов Е. А. и соавт., 1984]. Согласно хроматографичес-

ким характеристикам основных пиков доминирующие компоненты этанольных и водно-спиртовых экстрактов культуры клеток являются более полярными соединениями, чем п-тирозол и салидрозид.

При изучении фенольных соединений жидкого экстракта корневищ интактной родиолы розовой методом ВЭЖХ наилучшее разделение осуществлено на колонке с обращенной фазой Particil ОДС-3, с использованием подвижной системы 3% этанол /0,02 М раствор $NH_4H_2PO_4$ при скорости потока 1,5 мл/мин в режиме изократного элюирования. На хроматограммах обнаружены четыре основных пика, три из них соответствовали п-тирозолу, салидрозиду (с содержанием 0,25 и 0,98% соответственно) и галловой кислоте [Краснов Е. А. и соавт., 1984]. Галловая кислота, пик которой наиболее значителен в жидком экстракте родиолы, присутствует и в культуре клеток, однако в количестве, не превышающем 4% от суммы всех компонентов, поглощающих при 222—278 нм.

Агроприемы возделывания

На основе исследований, проведенных в Горно-Алтайске и Томске, разработаны агроприемы выращивания родиолы розовой [Ким Е. Ф., 1977, 1983; Свиридова Т. П., Ревина Т. А., 1978] в равнинных условиях Западной Сибири. Наиболее благоприятны для родиолы розовой светло-серые лесные почвы, но она произрастает и на лугово-черноземных. Родиола предпочитает пониженные, но не затопляемые участки. Учитывая медленное развитие всходов, ее следует высевать после таких культур, которые оставляют поле чистым от сорняков. Осенью производят вспашку на глубину 25—27 см, весной почву боронуют. Полное минеральное удобрение вносят под основную вспашку по 60 кг/га азотных, фосфорных и калийных удобрений по действующему веществу.

Размножение производят семенным и вегетативным путем. Семена родиолы розовой имеют низкую всхожесть и растянутый период прорастания. Чтобы повысить всхожесть и сократить период прорастания, перед посевом семена примораживают под снегом либо в холодильнике при температуре 0—5° в течение 1—2 месяцев.

Е. Ф. Ким рекомендует проводить стратификацию семян (21 день) с последующим их замачиванием в

растворах перекиси водорода или марганцевокислого калия (24 ч×0,1%-ные растворы H_2O_2 или $KMnO_4$). Перед посевом нельзя допускать подсушивания семян.

В середине апреля производят посев в ящики. Для посева семян используют смесь из дерновой земли, перегноя и песка в соотношении 2 : 2 :1. Предварительно землю нужно просеять и обработать слабо-розовым раствором $KMnO_4$. На один ящик (30×50 см²) высевают до 0,5 г семян и заделывают их на глубину 1—2 см. Для прорастания необходима температура от 15 до 25° С. При наступлении теплых дней ящики с сеянцами переносят в теплые или полутеплые парники, которые систематически проветривают. Когда минует вероятность заморозков, рассаду высаживают в грунт в пасмурную погоду, ранним утром или вечером, сначала в питомник для подращивания. Под питомник отводят участки на серых лесных почвах, чистых от сорняков. На следующий год во второй декаде мая растения высаживают на постоянное место в ряды (расстояние между рядами — 80 см, между растениями в рядах — 25 см).

Хорошие результаты дает посев семян в открытый грунт поздней осенью (конец сентября — начало октября) при наступлении постоянного похолодания. При этом стратификация семян проходит в естественных условиях и не требуется их предпосевной обработки. За месяц до посева участок необходимо перепахать. за 10—12 дней—прокультивировать. Перед посевом следует освободиться от остатков сорняков, путем разделки добиться мелкокомковатой структуры и поверхность делянки выровнять. Применяют разбросной способ посева при норме высева 3—3,5 г на 1 м². Семена высевают на грядки, заделывают хорошо выветренным торфом или песком. Растения остаются на грядках один год, а на второй их высаживают на постоянное место во второй—третьей декаде мая.

Положительно зарекомендовал себя посев рядами. Расстояние между рядами должно составлять 30—35 см, что удобно для прополки сеянцев и обработки междурядий. В связи с тем что семена родиолы розовой отличаются значительной пустозерностью, их следует высевать довольно густо. Для равномерного посева семена смешивают с песком 1 : 3 и высевают поверхностно, т. е. без заделки. Для обеспечения хорошего контакта семян с почвой посевы необходимо прикатать, а

во избежание появления почвенной корки — замульчировать перегноем или опилками.

При подзимнем посеве родиолы розовой всходы появляются вслед за стаянием снега. Для семян этого вида характерно надземное прорастание, в процессе которого семядоли выносятся проростком на поверхность почвы, сбрасывают остатки семенной кожуры и функционируют как первые листья. Фаза семядольных листьев длится 30—40 дней. В этот период слабые и нежные проростки требуют особого внимания. Это связано с тем, что в конце мая—начале июня, когда температура повышается до 30—35° С, а относительная влажность воздуха падает до 20% и ниже, сеянцы подвергаются ожогам, а в засушливые годы появившиеся весной дружные всходы впоследствии полностью выгорают. Для сохранения всходов и устранения тепловых повреждений сеянцы необходимо притенять и поливать. Полив должен быть регулярным и обильным, выполняться через сито, чтобы не смыть молодые проростки.

Уход за сеянцами заключается в систематической прополке и рыхлении междурядий. Однолетние сеянцы очень нежные и слабые, поэтому необходимо удалять все сорняки по мере их появления. Пока всходы еще не окрепли, рыхление междурядий должно проводиться на глубину 2—3 см, затем глубина рыхления доводится до 5—7 см.

Пересадку сеянцев на постоянное место следует проводить осенью (в октябре). К этому времени корневища достигают массы 1—2 г и на их поверхности насчитывается по 5—7 сформированных почек возобновления. Лучшим способом посадки является широкорядный; расстояние в ряду между гнездами составляет 35 см, между рядами—70 см. Такое расположение растений дает возможность механизировать уход за ними. При посадке и заделке корневищ необходимо следить за тем, чтобы почки возобновления были на расстоянии не более 1 см от поверхности почвы, так как более глубокая заделка корневищ задерживает отрастание растений следующей весной. После посадки гнезда мульчируют опилками или перегноем.

Родиола розовая хорошо размножается отрезками корневищ. Для размножения используют растения, начиная с трехлетнего возраста, которые высаживают осенью (сентябрь). Для получения посадочного материала маточные корневища разрезают на отдельные

части, стараясь взять более молодые (ближе к верхушке). Исходные показатели посадочного материала: длина 5—6 см, количество почек возобновления 2—3, масса отрезков корневищ 5—7 г. До посадки отрезки корневищ сохраняют в подвале во влажном песке или опилках. С целью предупреждения заболевания родиолы розовой отрезки корневищ перед посадкой необходимо погрузить на 10—15 мин в 1%-ный раствор бордосской жидкости.

Корневища высевают во влажную почву с площадью питания 35×70 см. При посадке тщательно следят за тем, чтобы почки возобновления находились недалеко от поверхности почвы (1,0—1,5 см). По окончании посадки делянки необходимо замульчировать перегноем или опилками, которые предупреждают развитие сорняков, образование корки, а также способствуют сохранению влаги в почве. Высаженные осенью корневища хорошо перезимовывают (приживаемость 97—98%) и на следующий год ранней весной дружно трогаются в рост.

Весеннюю посадку корневищ необходимо проводить ранней весной, когда в почве еще имеется большой запас влаги. Лучшим сроком весенней высадки в условиях Горно-Алтайска является вторая половина апреля. Посадочный материал для этого следует заготавливать с осени и хранить в подвале во влажной смеси опилки +песок при температуре 0—5° С. (Можно заготовить и сохранить маточные корневища, а весной из них получить посадочный материал.) Высаживать корневища следует во влажную почву. Глубина заделки 1,0—1,5 см. После посадки бороздки необходимо обильно полить и замульчировать. Для лучшего сохранения влаги в почве поверхность ее можно укрыть опилками или перегноем на весь период вегетации. Однако следует отметить, что при весенней посадке отрастание корневищ затягивается, растения отстают в росте, фенологические фазы сдвигаются на более поздние сроки.

Уход за вегетативно размноженными растениями родиолы розовой заключается в прополке сорняков по мере их появления, рыхлении, притенении и поливе. Для притенения используют специальные щиты, которые устанавливают на делянках горизонтально или под углом 45°. Щиты необходимо держать на делянках в течение всего лета, убирать лишь на время полива. В конце июля—августа, когда растения окрепнут, щиты

можно постепенно снимать: сначала на время ненастной погоды, затем вечером и утром и, наконец, убрать с делянок совсем. К концу августа — началу сентября растения в притенении уже не нуждаются. Притенение защищает растения от ожогов, предотвращая чрезмерный нагрев почвы и способствуя более экономному расходованию почвенной влаги, повышает содержание основного биологически активного вещества — салидрозида как в корневищах, так и в зеленой массе.

Очень часто в условиях культуры родиолы розовой происходит выпирание корневищ над поверхностью почвы. В результате подсушивания корневой системы и нарушения ее контакта с почвой наблюдаются отклонения таких растений от нормального роста и развития и впоследствии их гибель. Во избежание этого явления необходимо периодически (1—2 раза за вегетационный период) производить подсыпку почвы вокруг куста или окучивание. В природе растения не страдают от этого явления, так как корневища их периодически подвергаются естественному заиливанию.

Посев семенами и посадка корневищами имеют свои преимущества и недостатки. При семенном размножении получают растения более пластичные, сравнительно лучше приспосабливающиеся к новым условиям среды, что имеет большое значение при интродукции родиолы розовой в условиях равнины. Отрицательной же стороной семенного размножения является довольно низкая семенная продуктивность двух—трех годичных сеянцев-интродуцентов.

При вегетационном размножении (посадке отрезками корневищ) уже к концу второго—третьего года культуры средняя масса корневищ почти в два—три раза превышает таковую многолетних растений в природе, повышается семенная продуктивность, однако при вегетативном размножении получаются растения с более консервативной наследственностью.

При заготовке посадочного материала для вегетативного размножения не следует выкапывать все растение, а срезать ножами или обламывать ответвления корневищ, которые не уходят глубоко в почву и часто находятся в подстилке. Оставшаяся часть при отделении от нее некоторых количеств ответвлений продолжает расти, ветвиться и через несколько лет корневища вновь могут быть использованы для заготовки.

В качестве посадочного материала рекомендуют использовать также почки возобновления с небольшим участком корневища 1,0—1,5 см (регенерировать могут как верхушечные, так и пазушные почки), что способствует лучшему сохранению биологически активных веществ и естественному возобновлению особей.

Заготовку посадочного материала в природе следует проводить ранней весной или осенью (август), при этом необходимо учитывать, что мужские особи обладают большей жизнеспособностью, чем женские. Последние же должны использоваться для заготовки семян. При ранневесенней заготовке на женских побегах, отличающихся от мужских по сохранившимся плодам, в листовках остается иногда значительное количество семян, имеющих хорошую всхожесть. Эти семена с целью последующего возобновления родиолы розовой в естественных условиях следует посеять в лунку и слегка присыпать землей или собрать и использовать для размножения в культуре. Плоды растения при созревании быстро расщелкиваются. При осенней заготовке семян (август) следует срезать плодоносные побеги в стадии побурения до раскрывания листовок, для созревания поместить их в мешочек из плотной ткани, а для последующей очистки использовать набор сит [Ким Е. Ф., 1983].

При заготовке следует собирать не более 70% корневищ генеративных особей и оставлять нетронутыми мелкие молодые растения и семенные куртины. Восстановление зарослей возможно не ранее чем через 10—15 лет.

Широкая популярность растения привела к тому, что родиолу розовую начали культивировать в различных регионах нашей страны. Ее успешно выращивают в своих садах некоторые садоводы-любители Подмосковья, Белоруссии, Украины, используя разнообразные приемы размножения растения. При семенном способе размножения садоводы рекомендуют проводить высевание в январе в ящик с почвой, присыпав тонким слоем песка. Ящик ставится под снег, а в апреле заносится на веранду. При высыхании верхнего слоя почвы осторожно поливают, и к середине мая появляются всходы, а в июле сеянцы пересаживают на открытую грядку на расстоянии 30 см в рядках и между ними. Во время роста и развития родиолу розовую своевременно поливают, выпалывают сорняки и проводят рых-

ление по мере образования почвенной корки. При хорошем уходе в первый год жизни растения достигают 20 см высоты и образуют небольшое корневище. Летом появляются золотистые соцветия, а поздней осенью собирают небольшое количество семян. Отмершие побеги удаляют весной следующего года; в этом случае зимой лучше задерживается снег, помогая благоприятно перезимовать молодым корневищам [Золотой корень, 1982].

Родиола розовая хорошо размножается отрезками корневищ. По рекомендации садоводов-любителей при осенней копке корневищ почки осторожно отделяют ножом, захватывая часть мякоти корня. Свежие срезы натирают углем и высаживают в землю. Проводится полив и мульчирование посадки перегноем или торфом. Весной, после таяния снега, почки трогаются в рост. Растения получаются здоровыми и сильными, а уход за ними, как указано выше,—прополка, рыхление, полив.

В последнее время участились случаи выращивания садоводами-любителями вместо родиолы розовой похожих на нее очитков—растений другого рода [Золотой корень, 1984]. При этом чаще всего родиолу путают с очитком гибридным и очитком живучим, не разрешенными Фармакологическим комитетом Минздрава СССР к применению в медицинской практике. Основные отличительные признаки заключаются в подземных частях растений. Родиола розовая отличается от очитков мощным толстым, ветвящимся, мясистым корневищем, имеющим большое число придаточных почек возобновления. Но главное отличие заключается в пробковом слое лимонно-желтого цвета, который легко обнаруживается при соскабливании наружного слоя коры подземной части растения. Кроме того, у родиолы розовой в отличие от очитков, более развиты надземные побеги.

Глава III

СТИМУЛИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА РОДИОЛЫ

В народной медицине Алтая подземная часть родиолы розовой издавна применяется как средство, устраняющее усталость и повышающее работоспособность[4]. Еще и сейчас алтайские чабаны и охотники во время трудных переходов пьют особый чай, используя в качестве заварки золотой корень. Знаток народной медицины Сибири Л. А. Уткин (1931) указывает, что золотой корень алтайцы используют при переутомлении, для лечения малокровия, импотенции, заболеваний желудка, нервной системы и главным образом, «чтобы вообще быть здоровыми». С этим растением связаны многочисленные легенды. Старинное алтайское поверие гласит: тот, кто отыщет золотой корень, будет до конца дней своих удачлив и здоров, проживет два века. До недавнего прошлого золотой корень вместе с рогом марала вручали молодому супругу как свадебный подарок, «дабы умножить род свой».

На протяжении нескольких веков китайские императоры снаряжали специальные экспедиции на поиски золотого корня. Его тайком переправляли через границу контрабандисты как величайшую ценность. Корен-

---

[4] Готовят настой (10 г сухого корневища на 500 мл воды), который принимают внутрь по столовой ложке 2—3 раза в день, или водочную настойку (50 г сухого корневища настаивают на 500 мл 40%-ного спирта 10—15 дней), назначаемую в течение 10—20 дней за полчаса до еды по 20—25 капель 2—3 раза в день.

По свидетельству Г. М. Свиридонова (1984), золотой корень применяется также в виде чая. Напиток имеет отличные вкусовые качества, аромат его напоминает запах розы. Вкус слегка вяжущий. Такой чай обладает сильным тонизирующим действием и применяется во время тяжелой физической и умственной работы. Для приготовления напитка берут одну чайную ложку измельченного корня на литр воды, кипятят 7—10 минут, настаивают 40 минут и пьют по 2—3 стакана в день, добавляя по вкусу сахар или мед.

ное население Алтая тщательно скрывало места произрастания родиолы. Способы употребления этого растения были окружены тайной, которая передавалась от отца к сыну, порой вместе с хозяином уходила в могилу.

Более полвека назад специальная экспедиция Томского университета отправилась в горы Алтая в те места, где по преданиям рос золотой корень. Но легендарного растения она не обнаружила. Ботаники, не зная примет золотого корня, прошли мимо родиолы розовой. Лишь в 1961 году экспедиции Биологического института Сибирского отделения АН СССР во главе с известным сибирским ботаником-лесоводом проф. Г. В. Крыловым удалось отыскать в кедровой тайге Горного Алтая на высоте около 3000 м над уровнем моря золотой корень и идентифицировать его с родиолой розовой.

Известно [Mell C., 1938], что народы многих стран употребляли листья родиолы розовой в пищу. Нежные молодые побеги и листья, срезанные до цветения, использовали в Европе в качестве салата. Корневище растения высоко оценили уже древние греки, и до VIII века оно использовалось в качестве дубителя и красителя на территории от Швеции до юга Средиземного моря.

Широкое применение находит родиола розовая в монгольской народной медицине. По сведениям Ц. Хайдева и Т. А. Меньшиковой (1978), подземные части растения используют при переломах костей для ускоренного их срастания и образования костной мозоли, как жаропонижающее средство, для лечения туберкулеза легких, кожных заболеваний, опухолей и ран. В последнем случае из корневищ и корней родиолы готовят водный настой в виде густой массы, которую накладывают на открытые раны.

Учитывая имеющиеся в народной медицине сведения об эффективности корней и корневищ родиолы при переутомлении и упадке сил, Г. В. Крылов обратил внимание томских фармакологов на это растение. Имея многолетний опыт изучения психостимуляторов, особенно природного происхождения, мы сочли целесообразным провести экспериментальную проверку стимулирующих свойств родиолы в сравнении с некоторыми, ранее изученными в нашей лаборатории, представителями группы женьшеня — препаратами самого женьшеня, а также элеутерококка и левзеи.

Следует уточнить, что под психостимуляторами мы подразумеваем вещества синтетического (группа фенамина — пиридрола[5]) и природного (группа женьшеня) происхождения. Общим свойством этих соединений является повышение качества и количества выполняемой человеком умственной или физической работы. Терапевтический эффект психостимуляторов проявляется преимущественно на фоне утомления. Они могут устранить утомление или, по крайней мере, отсрочить его развитие.

Интерес к психостимуляторам значительно возрос в последние годы, так как в условиях стремительного развития техники, высокой автоматизации производственных процессов, овладения космическим пространством резко повышаются требования к таким психофизическим качествам человека, как воля, выносливость, внимание, мобилизация резервных ресурсов организма, способность к переключениям и ответным реакциям на все увеличивающийся поток информации из внешней среды.

Применение психостимуляторов, обычно ограниченное медицинскими показаниями, становится оправданным у практически здоровых людей для повышения работоспособности и выносливости организма при выполнении длительной напряженной работы в трудных метеорологических условиях, тяжелых экспедиционных переходах, интенсивных тренировочных нагрузках в некоторых видах спорта и при ряде других экстремальных условий.

Разумеется, лучшим способом преодоления утомления является правильно организованный отдых, полноценный освежающий сон, соблюдение гигиенических условий труда и быта. Важную роль в борьбе с утомлением играет тренированность организма, при которой достигается оптимальная согласованность в деятельности всех систем и органов, расширяется предел интенсивности и длительности совершаемой работы. Однако в некоторых критических ситуациях не представляется возможным воспользоваться естественным вос-

---

[5] Пиридрол—гидрохлорид α-(2-пиперидил)-бензгидрола — по действию на ЦНС сходен с фенамином. Препарат стимулирует высшую нервную деятельность, повышает двигательную активность, ослабляет снотворное действие барбитуратов. В отличие от фенамина, пиридрол не оказывает влияния на периферические адренореактивные структуры.

становлением работоспособности и приходится прибегать к назначению ряда биологически активных веществ, в том числе и психостимуляторов.

Стимуляторы группы фенамина—пиридрола, обладая высокой степенью эффективности, при систематическом применении, как правило, вызывают ряд опасных для организма побочных симптомов: бессонницу, сердцебиение, повышение артериального давления, депрессию, потерю аппетита и т. д. При больших физических нагрузках эти соединения, очевидно, подавляют способность к защитному торможению нервных клеток, в результате чего угрожающее истощение центральной нервной системы наступает без обычных предвестников в виде чувства усталости [Steinbach F., 1968]. Препараты типа фенамина вызывают насильственную мобилизацию физиологических ресурсов организма, это «аварийный» метод борьбы с утомлением [Виноградов М. И., 1946], который допустимо использовать лишь при экстренных угрожающих обстоятельствах. Эту группу соединений относят к стимуляторам «мобилизующего» типа действия, так как повышение физической выносливости при их приеме достигается ценой резко возросшего катаболизма, не адекватного объему и темпу выполняемой работы [Бобков Ю. Г. и соавт., 1984].

Преимуществом психостимуляторов, которые мы относим к группе женьшеня (женьшень, элеутерококк, золотой корень, аралия, лимонник, левзея, орех кола и др.), является их низкая токсичность, широкая область применения, отсутствие фазы отрицательного последействия и привыкания даже при длительном применении. По механизму действия они близки к стимуляторам «экономизирующего» типа, в частности к «энергизаторам» [Бобков Ю. Г. и соавт., 1984]. Эти препараты не устраняют сигнальной роли утомления, но отдаляют наступление его за счет расширения биохимических и функциональных резервов (см. гл. IV и V).

Уже первое экспериментальное исследование родиолы, проведенное в 1961—1962 годах [Марина Т. Ф., Прищеп Т. П., 1964], показало, что 20%-ная настойка родиолы на 30%-ном спирте обладает стимулирующим действием—удлиняет время повторного плавания и время повторного удерживания белых мышей на вертикальных шестах. Кроме того, препарат оказывал антигипнотический эффект, укорачивая длительность барбитал-натриевого сна мышей. Эти данные послужили

основанием провести технолого-фармакологическое изучение золотого корня [Зотова М. И., 1965], в результате которого был рекомендован в качестве рационального галенового препарата, обладающего стимулирующим действием, экстракт родиолы на 40%-ном спирте (см. гл. 1).

Препараты родиолы мало токсичны. $ЛД_{50}$ для мышей при подкожном введении официнального экстракта составляет 28,6 (25,1÷32,6) мл/кг. Основное действующее вещество родиолы гликозид салидрозид не вызывает токсических явлений даже в дозе 1000 мг/кг (что соответствует 50 мл/кг экстракта). Введение экстракта родиолы (1 мл/кг) или салидрозида (20 мг/кг) кроликам внутрь в течение 14 дней не дает видимых изменений в поведении животных, массе и общем состоянии; не выявлено при этом каких-либо существенных изменений со стороны СОЭ, содержания гемоглобина, эритроцитов, форменных элементов белой крови. Салидрозид (10—40 мг/кг) при подкожном и внутривенном введении существенно не изменяет системное артериальное давление.

Стимулирующие свойства препаратов родиолы доказаны экспериментами на животных и наблюдениями на людях.

Эксперименты на животных

Для исследования стимулирующего действия родиолы на животных были использованы экспериментальные методики, позволяющие судить о выполнении динамической и статической работы.

Метод повторного принудительного удерживания белых мышей на вертикальных шестах до наступления утомления [Арбузов С. Я и соавт., 1960] характеризует величину статико-динамической работы с преимущественным статическим компонентом. Мышей массой 18—22 г с грузом на хвосте, равном 10 г, загоняли на верхушки вертикальных стержней высотой 1,5 м и принуждали удерживаться там до полного утомления. Критерием последнего служило такое состояние мыши, когда она, упав с шеста в марлевую корзинку, уже не могла самостоятельно подняться на шест.

Для испытания стимулирующей активности исследуемых препаратов на фоне значительного утомления процедуру повторяли дважды: до и через 30 мин после

введения препарата. Предварительно в течение 10 дней мышей тренировали через день, что позволяло выработать относительно стабильный фон работоспособности. По окончании тренировочного цикла животных разделяли на группы по показателю физической выносливости.

Для регистрации динамической работы белых мышей — лазание по «бесконечному канату» — использовали модификацию прибора, предложенного И. И. Брехманом и соавт. (1963). Он состоит из пяти замкнутых

Таблица 7

Стимулирующее действие препаратов родиолы при нагрузках [Аксенова Р. А., 1968]

Препарат	Доза на 1 кг массы	Кол-во опытов	Продолжительность повторной нагрузки, % по отношению к первой (M±m)	Увеличение работоспособности по сравнению с контролем, %
Статическая нагрузка				
Контроль	5 мл	21	35± 4,8	
Экстракт родиолы	5 мл	25	95±10,2 p=0,000	173
Родозин	5 мл	12	93± 9,7 p=0,000	166
Салидрозид	100 мг	21	80±10,8 p=0,000	128
Динамическая нагрузка				
Контроль	5 мл	10	8± 1,1	
Экстракт родиолы	5 мл	10	22± 2,5 p=0,000	175
Салидрозид	100 мг	10	22± 2,6 p=0,000	175

Примечание. p — вероятность случайности различий при сравнении с контролем.

вертикальных камер из плексигласа. Через каждую камеру сверху вниз движется веревка, приводимая в движение электромотором через редуктор и систему блоков. Вал прибора соединен со счетчиком, регистри-

Таблица 8

Влияние препаратов родиолы на статическую работоспособность

Исследуемый препарат	Кол-во опытов	Увеличение работоспособности (%) по сравнению с контролем, дозы в мг (мл)/кг					ЭД$_{50}$
		3,75 (0,625)	5,00 (0,83)	7,5 (1,25)	10,0	15,0	
Экстракт родиолы	61	128	155	175	—	—	0,81 (0,70÷0,98)* мл/кг
Салидрозид	60	—	—	121	137	159	12,74 (8,5÷19,5) мг/кг
п-Тирозол	72	133	—	172	—	188	8,75 (7,96÷9,11) мг/кг

* ЭД$_{50}$ экстракта в пересчете на содержание салидрозида (0,6%) равно 4,89 (4,22÷5,80) мг/кг.

Таблица 9

Влияние препаратов родиолы на динамическую работоспособность

Исследуемый препарат	Кол-во опытов	Доза	Продолжительность повторного бега, % к первому ($M \pm m$)	Увеличение работоспособности, %
Вода	17		$44 \pm 5{,}8$	
Экстракт родиолы	34	1,25 мл/кг	$72 \pm 10{,}8$ $p = 0{,}02$	61
Салидрозид	30	30 мг/кг	$76 \pm 5{,}3$ $p = 0{,}01$	70
п-Тирозол	22	15 мг/кг	$88 \pm 9{,}3$ $p = 0{,}01$	98

рующим число оборотов, что позволяет определить скорость движения веревки (обычно около 6 м/мин). Пол камеры сделан из металлических проволочек, включенных через одну в две фазы регулируемого по напряжению переменного тока. Электрический ток (10—15 В) необходим в период тренировок (ежедневно в течение недели) для приучения животных к выполнению работы. В дальнейшем, когда мышей помещают в камеры, они вследствие вырабатывающегося условного рефлекса взбираются на веревку и бегают по ней в заданном темпе.

По мере наступления утомления мыши начинают на несколько секунд соскакивать на пол камеры. Эти соскакивания учащаются и, наконец, при полном утомлении, несмотря на включение тока (20—25 В), животные не делают попыток взобраться на веревку.

Исследуемые препараты: салидрозид (в дозе 50, 100 и 150 мг/кг), родозин и освобожденный от спирта жидкий экстракт родиолы (2,5; 5 и 10 мл/кг) — вводили мышам подкожно. В предварительных опытах были установлены наиболее эффективные дозы для мышей: экстракт родиолы и родозин — 5 мл/кг, салидрозид — 100 мг/кг. Как видно из табл. 7, препараты родиолы в оптимальных дозах обладают значительным стимулирующим действием, существенно увеличивая объем динамической и статической работы.

Позднее проведенное исследование стимулирующей активности п-тирозола, являющегося агликоном салидрозида, сравнительно с экстрактом родиолы и салидрозидом [Марина Т. Ф. и соавт., 1983] показало, что п-тирозол повышает выносливость животных к статической (табл. 8) и динамической (табл. 9) нагрузкам и, судя по величине $ЭД_{50}$, занимает по силе действия среднее место между экстрактом и салидрозидом.

Сравнительная оценка активности препаратов родиолы и элеутерококка (табл. 10) свидетельствует о более высокой эффективности родиолы, экстракт которой удлинял продолжительность пребывания мышей на шесте по сравнению с контролем на 130%; экстракт элеутерококка — на 74%. Эти данные согласуются с результатами исследований И. И. Брехмана (1960, 1968) по изучению влияния экстракта элеутерококка на продолжительность повторного плавания мышей (увеличение на 52%). Наиболее сильное стимулирующее действие выявлено в опытах с введением 2,5 мг/кг пиридрола: уве-

личение работоспособности по сравнению с контролем на 174%, однако различие в активности пиридрола и экстракта родиолы оказалось статистически недостоверным (p=0,19).

Таблица 10

Стимулирующее действие экстрактов родиолы и элеутерококка, пиридрола

Препарат	Доза на 1 кг массы	Кол-во опытов	Продолжительность повторного пребывания на шесте по отношению к первому, %	Увеличение работоспособности по сравнению с контролем, %
Контроль	5 мл	24	36±4,6	
Экстракт родиолы	5 мл	23	84±5,3 p=0,000	**130**
Контроль	5 мл	20	46±4,6	
Экстракт элеутерококка	5 мл	20	80±7,3 p=0,000	**74**
Контроль	5 мл	20	46±5,8	
Пиридрол	2,5 мг	20	126±12,2 p=0,003	**174**
Пиридрол	1,25 мг	13	65±6,3 p=0,027	**41**

Т. Ф. Марина и Л. П. Алексеева (1973) исследовали влияние препаратов родиолы на двигательную активность белых мышей путем регистрации вертикального компонента ориентировочной реакции животных — «вставаний» [Лапин И. П., Щелкунов Е. Л., 1968]. Преимущества этого метода по сравнению с другими тестами определения локомоторной активности состоят в высокой степени воспроизводимости результатов и чувствительности его [Tedeschi D. et al., 1964]. Опыты выполнены на 82 самцах массой 18—25 г. У каждой мыши регистрировали количество подъемов на задние лапки в течение 3 мин через 30 мин, 1, 2 и 3 ч после подкожного введения изучаемых препаратов.

Помимо наблюдений над изменением спонтанной двигательной активности животных исследовано влияние препаратов родиолы на угнетение «вставаний»,

вызванное введением аминазина (1 мг/кг), амизила (5 мг/кг) и спазмолитина (30 мг/кг). Вещества депримирующего действия инъецировали животным подкожно через 30 мин после введения препаратов родиолы.

У контрольных мышей наблюдалось постепенное, прогрессивно нарастающее уменьшение «вставаний» с 30-й мин к 3-му ч наблюдений. Салидрозид (5 и 10 мг/кг) проявлял тенденцию к торможению угасания двигательной активности, не повышая ее сверх нормы. Препарат уменьшал степень угнетающего действия на «вставания» амизила, спазмолитина, но не аминазина. В больших дозах салидрозид (100 мг/кг) и родозин (5 мл/кг) через 30 мин и 1 ч статистически достоверно уменьшали количество вставаний.

Таким образом, препараты родиолы в малых дозах, действуя стимулирующе на спонтанную двигательную активность интактных животных, уменьшают степень угнетающего влияния на этот показатель центральных м- и н-холинолитиков. В больших дозах они снижают двигательную активность интактных животных.

Исследования на людях

Для оценки стимулирующего влияния родиолы на умственную деятельность человека был использован корректурный тест по таблице Анфимова [Иванов-Смоленский Г. А., 1933], который дает возможность получить сравнительные результаты, характеризующие качество и количество проделанной работы. Наблюдения проведены на группах добровольцев-студентов (мужчины и женщины) в возрасте 20—28 лет, находившихся в условиях одинакового режима. Испытуемые должны были дважды выполнить корректурный тест до и через 1 ч после приема препарата. Салидрозид назначали в 0,5%-ном водном растворе. В контроле давали такое же количество индифферентной жидкости, которая по внешнему виду и вкусу имитировала препарат (плацебо). О проведении контрольных исследований испытуемые не знали.

Разница в числе прокорректированных за 5 мин знаков до и через час после приема препарата служила количественной характеристикой работоспособности, изменение процента сделанных при этом ошибок характеризовало качество проделанной работы. Подсчет ре-

зультатов по таблицам Анфимова проводили по методике В. И. Запускалова (1962).

В контрольных наблюдениях через час после приема индифферентного раствора изменение количества прокорректированных знаков было незначительным, процент сделанных ошибок возрос. По-видимому, это зависело от утомления, наступающего в процессе исследования, так как испытуемые после приема препарата продолжали трудовой процесс (самоподготовка в учебной комнате).

Препараты родиолы (экстракт и салидрозид) оказывали четкое стимулирующее влияние на умственную

Таблица 11

Влияние препаратов родиолы на умственную работоспособность человека при выполнении корректурного теста [Зотова М. И., 1965; Аксенова Р. А., 1968]

Условия опыта	Доза	Кол-во наблюдений	Увеличение количества прокорректированных знаков, %	Изменение кол-ва ошибок, % *
Контроль (спирт 40%-ный)	5 кап.	40	10±0,83	+(1,3±0,772)
Экстракт родиолы	5 кап.	40	17±1,5 p=0,000	—(3,1±0,635) p=0,000
Контроль (спирт 40%-ный)	10 кап.	31	8±1,3	+(0,7±0,499)
Экстракт родиолы	10 кап.	31	15±1,7 p=0,001	—(2,5±0,681) p=0,000
Контроль (вода)	10 кап.	46	9±1,2	+(0,1±0,544)
Салидрозид	2,5 мг	46	14±0,4 p=0,000	—(3,5±0,771) p=0,001

* Знак «—» означает уменьшение количества ошибок, «+» — увеличение.

деятельность: уменьшался процент ошибок и возрастало количество прокорректированных знаков. Лучший эффект был получен от 5—10 капель экстракта и 2,5 мг салидрозида (табл. 11): через час после приема этих препаратов количество прокорректированных знаков

увеличилось на 5—7%, а количество ошибок снизилось на 3,2—4,6%. Уменьшение количества ошибок отмечено у 84—88% испытуемых, увеличение — у 12—13%, в контроле соответственно 42 и 54% [6].

С целью определения длительности стимулирующего действия родиолы испытуемым в специальной серии наблюдений предлагали выполнить корректурный тест через 1, 2, 3, 4, 6, 8 и 24 ч после приема 10 капель экстракта родиолы (рис. 11).

В контроле через час после приема индифферентного раствора количество ошибок (на 1000 прокорректированных знаков) возросло на 13% по отношению к исходному фону. Через 2 и 3 ч процент ошибок оставался на уровне первого часа, затем количество ошибок увеличилось: к четвертому часу на 37%, к шестому — на 88% и к восьмому часу — на 180%. Через 24 ч процент ошибок соответствовал исходному фону.

Через час после приема экстракта родиолы количество ошибок уменьшилось на 56% по сравнению с контролем, и этот эффект сохранялся в течение 4 ч, затем процент ошибок возрос, но в меньшей степени, чем в контроле. Существенное увеличение количества прокорректированных знаков отмечено только через 1 ч после приема препарата.

Таким образом, препараты родиолы после однократного приема улучшают умственную работоспособность. Судя по результатам выполнения корректурного теста, корень родиолы подобно корню женьшеня [Голиков П. П., 1961] и листьям элеутерококка [Брехман И. И., 1968] влияет преимущественно на качество выполняемой умственной работы.

Стимулирующее действие родиолы четко проявляется и при выполнении физической работы. С. Ф. Тузов (1968) изучил влияние экстрактов родиолы, элеутерококка, женьшеня, левзеи, а также пиридрола на мышечную работоспособность спортсменов при выполнении физических нагрузок большой и максимальной интенсивности, имеющих различную физиологическую характеристику.

Динамическая работа максимальной интенсивности, совершаемая в течение десятков секунд, характеризует-

---

[6] По данным С. Г. Чердынцева (1970), прием 1 мг пиридрола не отражается на количестве прокорректированных знаков, но уменьшает количество ошибок. Такой эффект выявлен у 90,5% всех испытуемых; увеличение числа ошибок наблюдалось у 4,7%.

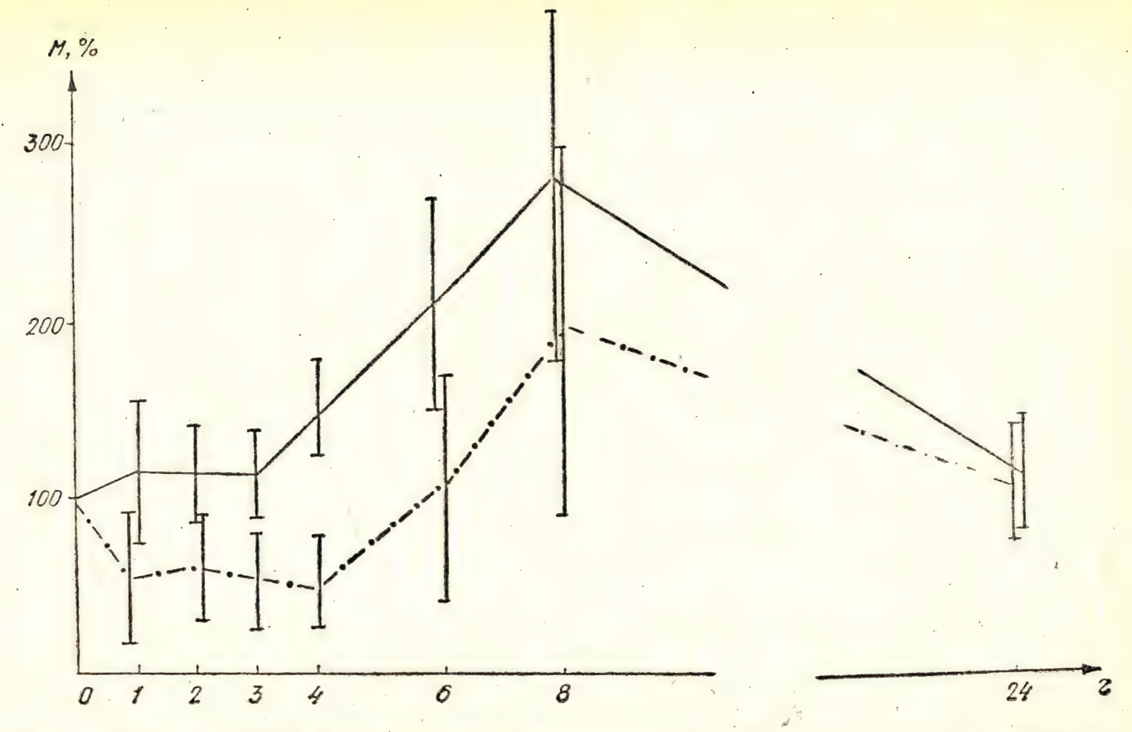


Рис. 11. Влияние 10 капель экстракта родиолы на количество ошибок, допущенных при выполнении корректурного теста (в % к исходному фону): ______ контроль; —.—.—. экстракт родиолы

ся предельной скоростью мышечных движений и потреблением кислорода на уровне 90—100% максимального потребления ($МПО_2$). Она очень утомительна и вызывает большое перенапряжение ЦНС, которое может индуцировать развитие запредельного торможения. Этот вид нагрузки выполняется фактически в анаэробных условиях. Для него характерен относительно большой кислородный долг, хотя кислородный запрос сравнительно невелик. Расход аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) — основного источника энергии для сокращения мышц — восполняется за счет переэстерификации с креатинфосфатом (КФ), однако запасы последнего в скелетных мышцах невелики и энергетическое обеспечение мышечной работы максимальной интенсивности осуществляется в основном за счет процессов гликолитического фосфорилирования. По данным R. Margaria (1976), при максимально напряженном гликолизе у человека скорость анаэробного ресинтеза АТФ превосходит его образование в процессах окислительного фосфорилирования. Но быстрое накопление внутриклеточного лактата ведет к аутоингибированию процесса. Физиологические сдвиги в деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем при скоростной нагрузке из-за короткого времени работы не достигают предельных величин. Восстановительный период составляет в среднем 30—40 мин.

Динамическая работа большой интенсивности длительностью от 5 до 30 мин выполняется на уровне 50—80% $МПО_2$. Она характеризуется «мнимым устойчивым состоянием», так как количество потребляемого организмом кислорода не покрывает имеющейся в нем потребности. Наряду со значительной активизацией аэробных окислительных процессов наблюдается усиление гликолиза. В мышцах и крови накапливаются кислые метаболиты, что приводит к ацидозу и уменьшению резервной щелочности крови. Наблюдается максимальная интенсификация функций аппарата кровообращения и дыхания: резко возрастает масса циркулирующей крови, частота сердечных сокращений, минутный объем крови, легочная вентиляция. Однако кислородный запрос при работе большой интенсивности, в отличие от мышечной деятельности умеренной мощности, не покрывается потребляемым кислородом, в результате чего и развивается кислородная задолженность. Восстановительный период после окончания работы большой интенсивности продол-

жается в течение нескольких часов, затягиваясь иногда до суток и даже более [Крестовников А. И., 1951; Зимкин Н. В. и соавт., 1963; Виноградов М. И., 1966; Кулак И. А., 1968; Борилкевич В. Е., 1982].

Для оценки величины и интенсивности выполняемой испытуемыми механической работы был использован электровелотраб оригинальной конструкции [Саратиков А. С., Тузов С. Ф., 1963]. Прибор позволяет получить точные сведения о мощности работы испытуемого и «пройденном» им расстоянии за любые промежутки времени; записывать с помощью регистрирующего вольтметра интенсивность работы ног спортсмена; производить самоконтроль за темпом работы и получать постоянную информацию о равномерности мышечных усилий по вольтметру, расположенному перед глазами испытуемого; точно дозировать величину выполняемой работы и изменять с помощью реостата нагрузки ее интенсивность в зависимости от условий эксперимента.

Под наблюдением находились 52 человека в возрасте от 18 до 24 лет. Исследуемые препараты назначали в следующих дозах: экстракты элеутерококка, женьшеня и левзеи — по 2 мл на прием, экстракт родиолы — 15 капель, 1%-ный раствор пиридрола — 1 мл. Наблюдения проводили через 2—3 дня. В контрольные дни испытуемые получали индифферентный раствор, по внешнему виду и вкусу сходный с изучаемыми препаратами.

В первой серии наблюдений испытуемые через 30 мин после приема препарата в течение 30 с вращали педали электровелотраба в максимально быстром темпе (нагрузка максимальной интенсивности). После 5-минутного отдыха им предлагалось выполнить повторную работу. При этом, исходя из функциональных возможностей спортсменов, с помощью реостата нагрузки увеличивали сопротивление вращению педалей велостанка с таким расчетом, чтобы длительность повторной работы (с заданной скоростью вращения педалей) находилась в пределах 20—30 мин, т. е. нагрузка соответствовала работе большой интенсивности.

Во второй серии наблюдений испытуемые сразу после приема препарата выполняли стандартную дозированную работу в течение 25 мин для создания фона утомления. Затем через 5 мин отдыха выполнялась 30-секундная скоростная нагрузка. Весь последующий ход эксперимента для определения максимальной длительности работы заданной итенсивности воспроизво-

дился по первому варианту. Таким образом, особенностью второй серии наблюдений явилось то, что и скоростная работа, и работа на выносливость выполнялись на фоне утомления, возникающего после стандартной физической нагрузки. Исследования начинали лишь после привыкания испытуемых к работе на велотрабе и получения относительно стабильных показателей мышечной деятельности.

Действие изучаемых препаратов связано с характером выполняемой работы и исходным фоном. Так, при выполнении спринтерской нагрузки максимальной интенсивности без фона утомления (табл. 12) все препараты существенно не изменяли объем работы. Однако при выполнении той же нагрузки после дозированной работы, вызывавшей утомление, экстракты родиолы, элеутерококка и пиридрол повышали работоспособность испытуемых соответственно на 9, 6 и 6% ($p<0,04$) по сравнению с контролем.

При выполнении нагрузки большой интенсивности стимулирующее действие почти всех исследуемых препаратов проявлялось как на фоне утомления, так и без него, но степень их эффективности была различной (табл. 13). Под влиянием экстракта родиолы объем повторной работы, выполняемой после предшествующей дозированной нагрузки, возрос на 28%, тогда как без фона утомления увеличение продолжительности работы составило около 12%. Очевидно, родиола, как и другие стимуляторы группы женьшеня, в большей степени способствует процессам восстановления после утомления, чем повышению предела физической работоспособности, связанного с развитием утомления.

У испытуемых, принимавших экстракт родиолы, к концу работы отмечено по сравнению с контролем улучшение самочувствия, функциональных показателей (пульс, артериальное давление, жизненная емкость легких, сила мышц спины, выносливость кисти к статическому напряжению, координация движения) и, что особенно важно, укорочение восстановительного периода, определяемого по времени нормализации частоты сердечных сокращений и артериального давления. Так, например, на 10-й мин. восстановительного периода под влиянием экстракта родиолы пульс урежался в 2,5 раза (до 67 ударов в минуту), а в контрольной группе — только в 1,9 раза (86 ударов в минуту). Судя по динамике величины пульсового давления, назначение ро-

Таблица 12

Влияние психостимуляторов на выполнение работы максимальной интенсивности, усл. ед.

Препараты	Без фона утомления				На фоне утомления			
	Кол-во наблюдений	M±m	%	p	Кол-во наблюдений	M±m	%	p
Контроль	30	34,8±0,60	100		32	29,9±0,50	100	
Экстракты:								
родиолы	28	35,6±0,74	102	0,12	27	32,6±0,75	109	0,003
элеутерококка	28	35,8±0,76	103	0,15	29	31,8±0,78	106	0,04
левзеи	25	35,4±0,74	102	0,15	25	30,8±0,62	103	0,31
женьшеня	25	35,5±0,68	102	0,13	26	30,2±0,65	101	0,69
Пиридрол	25	36,3±0,78	104	0,13	25	31,7±0,68	106	0,031

Таблица 13

Влияние психостимуляторов на выполнение работы заданной интенсивности, мин

Препараты	Без фона утомления				На фоне утомления			
	Кол-во наблюдений	M±m	%	p	Кол-во наблюд.	M±m	%	p
Контроль	30	28,5±0,60	100		32	22,5±0,88	100	
Экстракты:								
родиолы	28	31,8±0,78	112	0,000	27	28,7±0,61	128	0,000
элеутерококка	28	31,1±0,90	110	0,016	29	26,9±0,74	119	0,000
левзеи	25	30,5±0,86	107	0,057	25	25,3±0,78	113	0,006
женьшеня	25	30,5±1,00	107	0,089	26	24,9±0,70	110	0,035
Пиридрол	25	33,7±1,36	118	0,000	25	27,9±0,76	123	0,000

диолы способствовало улучшению ответной реакции аппарата кровообращения на физическую нагрузку. Не наблюдалось побочных явлений: сердцебиения, нарушений сна, ухудшения аппетита и т. д. Аналогичные результаты получены под влиянием экстрактов элеутерококка, левзеи и женьшеня. Вместе с тем после приема пиридрола испытуемые в восстановительном периоде предъявляли жалобы на бессонницу, повышенную возбудимость, раздражительность.

Наша сотрудница О. И. Далингер исследовала влияние экстрактов родиолы и элеутерококка на работоспособность и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы здоровых лиц при выполнении больших и длительных физических нагрузок в условиях низкой температуры. Наблюдения проводились на группах лыжников высокой квалификации (мастера спорта и перворазрядники) во время тренировочных гонок и прикидок на дистанцию 30 км и биатлоне (бег на лыжах с винтовкой 20 км и стрельба на рубежах), то есть типичных нагрузках на выносливость. Как известно, выносливость характеризует способность организма выполнять работу заданной мощности и продолжительности, преодолевая затруднения, связанные со сдвигами во внутренней среде, в частности обусловленными дефицитом кислорода, возникающим при напряженной мышечной работе [Летунов С. П., Мотылянская Р. Е., 1965]. Выносливость рассматривается как способность превозмогать чувство усталости, сохранять работоспособность, несмотря на утомление.

Испытуемые (42 человека в возрасте от 20 до 25 лет) за 30—60 мин до старта принимали соответствующий препарат (10 капель экстракта родиолы или 2 мл экстракта элеутерококка) или аналогичную дозу имитирующего раствора. Выявлено положительное влияние родиолы и элеутерококка как в отношении показателей работоспособности, так и динамики восстановления частоты пульса, артериального давления, тестов комбинированной пробы Летунова, включающей выполнение трех нагрузок: 20 приседаний за 30 с, 15-секундный бег максимальной интенсивности и 3-минутный бег со скоростью 180 шагов в 1 мин. Функциональные пробы проводили непосредственно, через 30 мин, 1, 2 ч и сутки после окончания соревнований.

Спортсмены, получавшие экстракт родиолы или элеутерококка, имели лучшие по сравнению с контро-

льной группой технические результаты на дистанции и статистически достоверно большее количество попаданий в мишень при стрельбе на рубежах в биатлоне. У них, по-видимому, в результате менее выраженного утомления и лучшей сохранности координации после прохождения дистанции перед стрельбой руки были подвержены тремору в меньшей степени, чем у лиц контрольной группы.

Судя по результатам функциональных проб, изучаемые препараты положительно влияют на нормализацию гемодинамических показателей в восстановительный период. Так, через 30 мин после прохождения дистанции частота сердечных сокращений в опытных группах составляла 104—106% по отношению к исходному фону, а в контрольной группе — 128,7% ($p<0{,}02$). Как видно из табл. 14, через сутки восстановительные реакции на тесты комбинированной пробы Летунова у лиц, получивших экстракт элеутерококка и в особенности экстракт родиолы, протекали существенно быстрее. Заслуживает внимания выравнивание у трех испытуемых, которым назначали экстракт родиолы, типа реакции на комбинированную пробу — с астенического на нормотонический.

Таблица 14

Скорость восстановления частоты сердечных сокращений и системного артериального давления в ответ на комбинированную функциональную пробу у лыжников через сутки после 30-километровой гонки (средние из 10—12 наблюдений)

Препарат	Частота сердечных сокращений при беге в течение				Артериальное давление при беге в течение			
	Фон		Через сутки		Фон		Через сутки	
	15 с	3 мин	15 с	3 мин	15 с	3 мин	15 с	3 мин
Контроль	1′48″	3′32″	1′58″	5′34″	3′28″	4′28″	4′4″	5′26″
Экстракт родиолы	2′	3′25″	1′25″	2′02″	3′21″	3′57″	2′51″	3′02″
Экстракт элеутерококка	2′	3′30″	1′45″	2′55″	3′20″	3′55″	3′	3′15″

Оксигемографическое исследование насыщения артериальной крови кислородом с дозированной (50 с) задержкой дыхания у лыжников—участников 30-километровой гонки выявило под влиянием изучаемых препаратов статистически существенное увеличение продолжительности устойчивой и гипоксемической фаз и укорочение фазы восстановления. Эти сдвиги свидетельствуют о большей резистентности испытуемых к гипоксии, более экономном расходовании кислорода, лучшей адаптации организма к гипоксемии и гиперкапнии, ускорении реституционных процессов.

Приведенные материалы позволяют рекомендовать экстракт родиолы для борьбы с переутомлением, возникающим при выполнении напряженной мышечной работы, а также для ускорения восстановительных процессов при интенсивных тренировочных нагрузках в некоторых видах спорта.

Значительный практический интерес представляет возможность использования препаратов родиолы в авиационной и космической медицине. Еще до Великой Отечественной войны С. И. Субботник (1936, 1939) обосновал внедрение в практику авиационной медицины препаратов ореха кола. Необходимость использования психостимуляторов-адаптогенов может быть вызвана следующими факторами: снижением работоспособности членов экипажа самолета или космического корабля, ослаблением естественных компенсаторно-приспособительных механизмов и понижением устойчивости к экстремальным факторам полета, нарушением восстановительных процессов организма в послеполетный период.

Безвредность родиолы дает возможность использовать ее не только в виде лекарственных препаратов, но и в пищевой промышленности, в частности, в рецептуре безалкогольных тонизирующих напитков. Такой напиток под названием «Златен тоник Алтай» выпускается в Болгарии и пользуется большим спросом, успешно конкурируя с кока-колой. Он получил серебряную медаль на выставке продовольственных товаров в Москве и золотую медаль на ярмарке в Пловдиве.

Глава IV

БИОХИМИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ СТИМУЛИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ РОДИОЛЫ[7]

Влияние родозина и пиридрола на энергетическое обеспечение мышечной деятельности

Успехи, достигнутые молекулярной биологией и биохимической фармакологией, позволили перейти от описательной характеристики изменений процессов обмена веществ при различных физиологических и патологических состояниях организма к раскрытию внутренних механизмов, лежащих в основе их регуляции. В связи с этим появилась возможность направленной регуляции метаболизма с помощью фармакологических агентов для создания лучших условий жизнедеятельности организма. Весьма важное значение направленная регуляция обмена веществ приобретает в борьбе с утомлением.

Как известно, утомление возникает вследствие нарушения нейрогуморальных взаимоотношений периферии с ЦНС при ведущей роли последней. Процесс формирования утомления связан с развитием охранительного торможения в мозге, которое способствует восстановлению энергетического потенциала организма.

Биохимические факторы, лимитирующие работоспособность, по их локализации можно разделить на 3 группы, связанные друг с другом по своему генезу [Яковлев Н. Н., 1970, 1974]. Это биохимические изменения в ЦНС, в работающих мышцах и нервно-мышечных синапсах и, наконец, во внутренней среде организма. Биохимические изменения в ЦНС обусловлены как самим процессом двигательного возбуждения, так и проприоцептивной импульсацией с периферии, а изменения, происходящие в мышцах,—их работой и трофическими влияниями нервной системы.

Общей чертой утомления, лимитирующего работоспособность, является нарушение баланса АТФ и угне-

[7] Глава написана совместно с Б. Ю. Сальник.

тение активности ряда ферментных систем, прежде всего ферментов окислительного цикла, а в мышцах и АТФ-азы. Таким образом, при мышечном утомлении ограничивается как аккумуляция энергии в макроэргических связях АТФ, так и трансформирование химической энергии АТФ в специфическую энергию функции— механическую энергию мышечных сокращений (см. [Яковлев Н. Н., 1970]).

Основным способом повышения работоспособности и борьбы с наступающим утомлением является физиологическая адаптация организма к повышенной функциональной деятельности. Она может быть достигнута тренировкой, т. е. систематическими мышечными упражнениями, которые приспосабливают организм к выполнению работы большей длительности и интенсивности. Сущность этой адаптации заключается в расширении под влиянием тренировки резервных функциональных возможностей организма и увеличении способности к более полной их мобилизации [Яковлев Н. Н., 1957].

По мнению Ф. З. Меерсона (1973), вызываемый физической нагрузкой дефицит макроэргов является сигналом, который активирует генетический аппарат клеток. Активация протекает в первую очередь по линии увеличения биогенеза митохондрий и повышения мощности системы окислительного ресинтеза АТФ на единицу массы тканей. В результате дефицит АТФ устраняется и развивается устойчивая адаптация к физической нагрузке.

Наряду с повышением работоспособности организма путем мышечной тренировки ведутся поиски биологически активных веществ, с помощью которых можно быстро достигнуть аналогичных результатов — эффект так называемой «срочной адаптации»—благодаря воздействию на основные регуляторные механизмы, участвующие в развитии утомления. Поскольку при переходе от состояния физиологического покоя к функциональной активности в скелетных мышцах наступают значительные изменения интенсивности тканевого дыхания и генерации макроэргических фосфорных соединений [Северин С. Е., 1959], следует признать, что в основе такого направленного воздействия на процессы метаболизма скелетных мышц во время их функциональной активности должна лежать регуляция поставляющих энергию реакций, что позволяет создать лучшие усло-

вия как для выполнения самой работы, так и для пластического обмена в восстановительный период.

Эти соображения послужили нам основанием совместно с Э. А. Дамбуевой и Т. А. Ревиной исследовать в экспериментах на 1200 белых крысах массой 120—140 г возможность использования препаратов родиолы и пиридрола для регуляции продуцирующих энергию реакций и увеличения энергетического потенциала организма во время дозированной мышечной работы. Предполагалось, что такое исследование поможет понять биохимический механизм выявленных нами различий во влиянии родиолы как представителя группы женьшеня и синтетических психостимуляторов типа фенамина — пиридрола на течение восстановительного периода после физической нагрузки (см. гл. III).

Зная, что мышечная деятельность различной длительности и интенсивности приводит к неодинаковым биохимическим изменениям в организме, изучаемые показатели обмена веществ в скелетных мышцах, головном мозге, печени, крови исследовали в состоянии относительного покоя и после дозированной мышечной нагрузки — плавание в аквариуме при температуре воды 28—30° в течение 15 мин[8] (кратковременная работа, протекающая в условиях недостаточного обеспечения кислородного запроса организма), 2 ч («устойчивое состояние» метаболических процессов) и 5 ч (плавание, приводящее к значительному утомлению). Исследуемые препараты в оптимально стимулирующих динамическую работоспособность крыс дозах (родозин — 0,2 мл/100 г, пиридрол — 0,1 мг/100 г) вводили подкожно: животным, находившимся в состоянии физиологического покоя или плававшим в течение 15 мин, — за 1 ч до исследования; при 2- и 5-часовом плавании — перед помещением их в аквариум. В контроле инъецировали соответствующее количество физиологического раствора.

После декапитации мышцы и печень быстро замораживали в жидком азоте. При исследовании головного мозга крыс в зависимости от исследуемых показателей либо декапитировали, либо погружали головой в жидкий азот, после чего вскрывали черепную коробку и извлекали оба полушария (без мозжечка и обонятельных долей).

[8] С дополнительным грузом 7 г.

О состоянии энергетического обмена судили по содержанию лабильного фосфата АТФ+АДФ [Мешкова Н. П., Северин С. Е., 1950], отдельных компонентов адениловой системы [Рогозкин В. А., Комкова А. И., 1961], креатинфосфата [Алексеева А. М., 1951], отношению действующих масс аденилаткиназы [Косенко Е. А., 1981] в скелетных мышцах и головном мозге; гликогена в печени, мышцах [Seifert S., 1950] и мозге [Kerr S., 1932]; сахара (по методу Хагедорна и Йенсена [Балаховский С. Д., Балаховский И. С., 1953] и пировиноградной кислоты (по методу Фридмена и Хауджена в модификации Миллер-Шибановой [Петрунькина А. М., 1961]) в крови, а также сахара в мозге (по методу Фудзита-Иватаке в модификации Дюмазера [Петрунькина А. М., 1961]); молочной кислоты [Barker S., Summerson W., 1941] в крови, мышцах и мозге; общих липидов (по методу Franke — Тодоров Й., 1963), фосфолипидов [Балаховский С. Д., Балаховский И. С., 1953; Захарова И. В., 1962] и неэтерифицированных жирных кислот [Шатерников В. А., Савчук Л. А., 1964] в крови. Определяли: активность сукцинатоксидазной и цитохромной систем [Саратиков А. С., 1966] в мышцах и мозге; фосфорилазы [Embden G., Habs H., 1927] в печени и мышцах; гексокиназы [Помыткин Ю. М., 1964] в мышцах и мозге; липолитическую активность жировой ткани [Gordon R., Cherkes A., 1958].

В митохондриях, выделенных из скелетных мышц и мозга методом дифференциального центрифугирования, исследовали интенсивность дыхательного фосфорилирования. Мышечную кашицу гомогенизировали в течение 60 с в 0,25 М растворе сахарозы. Ядра и обломки клеток удаляли центрифугированием на холоду (10 мин при 600 g). Из центрифугата выделяли митохондрии (10 мин при 9000 g), которые дважды промывали и осаждали при тех же условиях. Полученные митохондрии ресуспендировали в среде выделения 1 : 1. Все процедуры проводили при температуре 0 +2°. Пробы содержали митохондрии, выделенные из 1,5 г мышц, и инкубационную среду следующего состава (мкМ/проба): фосфат калия — 30, хлорид магния — 10, хлорид калия — 50, АТФ — 3, глюкоза — 50, α-кетоглютарат — 20 или смесь глютаминовой и яблочной кислот — по 5, кристаллическая гексокиназа — 1 мг.

Таблица 15

Влияние родозина и пиридрола на содержание (мкМ/г ткани) фосфатных макроэргов в скелетных мышцах крыс при мышечной деятельности различной длительности (средние из 5—7 определений)

	Условия опыта	КФ	АТФ	АДФ	АМФ	АТФ/АДФ	ДМ
	1	2	3	4	5	6	7
Контроль	В покое	1,73±0,07	4,78±0,14	0,66±0,06	0,55±0,02	7,2	6,0
	15 мин плавания	0,98±0,08	3,71±0,11	0,70±0,03	0,44±0,05	5,3	3,3
	$p_ф$	0,000	0,000	0,55	0,56		
	2 ч плавания	1,40±0,10					
	$p_ф$	0,02					
	5 ч плавания	1,09±0,05	3,94±0,15	0,88±0,08	0,53±0,02	4,4	2,7
	$p_ф$	0,000	0,001	0,048	0,49		
Родозин	В покое	1,61±0,04	4,52±0,19	0,68±0,02	0,50±0,05	6,7	4,9
	$p_к$	0,18	0,29	0,92	0,38		
	15 мин плавания	1,31±0,05	4,25±0,22	0,65±0,08	0,40±0,03	6,5	4,0
	$p_ф$	0,001	0,34	0,69	0,12		
	$p_к$	0,003	0,046	0,41	0,49		
	2 ч плавания	1,68±0,09					
	$p_ф$	0,51					
	$p_к$	0,04					

	1	2	3	4	5	6	7
	5 ч плавания	1,59±0,09	4,60±0,09	0,65±0,04	0,46±0,01	7,0	5,0
	$p_ф$	0,63	0,69	0,84	0,43		
	$p_к$	0,004	0,002	0,000	0,008		
Пиридрол	В покое	1,43±0,06	4,64±0,26	0,71±0,06	0,45±0,02	6,6	4,1
	$p_к$	0,008	0,56	0,56	0,000		
	15 мин плавания	1,09±0,08	3,80±0,21	0,72±0,08	0,53±0,08	5,2	3,9
	$p_ф$	0,000	0,039	0,92	0,34		
	$p_к$	0,34	0,69	0,92	0,32		
	5 ч плавания	1,09±0,04	3,97±0,17	0,74±0,06	0,46±0,01	5,3	3,3
	$p_ф$	0,000	0,058	0,69	0,69		
	$p_к$	0,34	0,92	0,18	0,012		

Примечание. Здесь и в последующих таблицах: $p_ф$ — вероятность случайности различий при сравнении с исходным фоном; $p_к$ — при сравнении с соответствующим контролем; ДМ — отношение действующих масс аденилаткиназы.

Выделение митохондрий из ткани головного мозга проводили в 0,3 М растворе сахарозы (1:7). Ядра и обломки клеток удаляли центрифугированием в течение 15 мин при 600 g, митохондрии осаждали при 9000 g (15 мин) с последующим промыванием при 12000 g. Пробы содержали митохондрии, выделенные из 1 г мозга, и инкубационную среду (мкМ): фосфат калия — 20, хлорид магния — 40, хлорид калия — 50, АТФ — 4, глюкоза — 110, сукцинат натрия — 30 или смесь глютаминовой и яблочной кислот — по 5, гексокиназа — 1 мг.

Измеряли поглощение кислорода и убыль неорганического фосфата [Кондрашова М. Н. и соавт., 1965] в процессе инкубации. Кроме того, определяли оптическую плотность взвеси митохондрий [Cleland K., 1952], дыхательный контроль [Lardy H., Wellman H., 1952], активность НАД · H_2-оксидазы [Лукоянова М. А., Бирюзова В. И., 1965] и АТФ-азы митохондрий [Скулачев В. П., 1962].

Введение родозина и пиридрола крысам, находящимся в условиях физиологического покоя, существенно не влияет на сумму адениловых нуклеотидов, содержание АТФ, АДФ и гликогена в скелетных мышцах (табл. 15). Однако в опытах с пиридролом отмечено снижение отношения действующих масс аденилаткиназы, что свидетельствует об уменьшении доли ресинтеза АТФ за счет аденилаткиназной реакции в ответ на введение препарата. Не изменяется активность НАД · H_2-оксидазной, цитохромной и сукцинатоксидазной систем (табл. 16), а также интенсивность аэробного окислительного фосфорилирования (табл. 17). Вместе с тем наступает усиление гликолитических процессов (табл. 18), на что указывает увеличение концентрации молочной кислоты в мышцах (соответственно на 66 и 113%) и в крови (на 13 и 17%). По-видимому, активация родозином и пиридролом гликолиза обусловлена увеличением расходования гликогена печени и использованием в качестве субстрата гликолитического расщепления глюкозы крови. В пользу этого предположения свидетельствует снижение уровня гликогена в печени (соответственно на 19 и 20%), гипергликемия, а также повышение активности гексокиназы мышц (на 58 и 49%) и фосфорилазы печени, направленной в сторону распада гликогена (на 26 и 39%).

Таким образом, более выраженные сдвиги со стороны показателей углеводно-фосфорного обмена крыс в усло-

виях физиологического покоя наступают после введения пиридрола. В ответ на введение последнего, в отличие от родозина, помимо вышеуказанных изменений уменьшается содержание в скелетных мышцах креатинфосфата. Аналогичные изменения — активация гликолиза в скелетных мышцах, снижение содержания гликогена в печени и мышцах, увеличение концентрации сахара в крови и молочной кислоты в мышцах, повышение актив-

Влияние родозина и пиридрола на активность ферментов скелетных нагрузках (средние из

	Условия опыта	гексокиназа	сукцинат-оксидаза	цитохром-оксидаза
		мкМ/мг/мин	мкл O_2/ч	
Контроль	В покое	10,7±1,46	157±6	38,5±2,2
	15 мин плавания	—	162±6	37,5±1,5
	$p_ф$		0,55	0,69
	5 ч плавания	—	149±8	36,8±2,6
	$p_ф$		0,42	0,62
Родозин	В покое	17,0±1,66	180±9	39,1±2,1
	$p_к$	0,000	0,040	0,84
	15 мин плавания		244±10	44,0±2,0
	$p_ф$		0,000	0,11
	$p_к$		0,000	0,023
	5 ч плавания		278±11	55,8±3,0
	$p_ф$		0,000	0,001
	$p_к$		0,000	0,000
Пиридрол	В покое	15,9±1,42	185±12	39,4±5,0
	$p_к$	0,000	0,052	0,84
	15 мин плавания		256±10	51,1±4,2
	$p_ф$		0,000	0,11
	$p_к$		0,000	0,000
	5 ч плавания		294±6	50,0±2,4
	$p_ф$		0,000	0,38
	$p_к$		0,000	0,003

ности гексокиназы, фосфорилазы, лактатдегидрогеназы — описаны под влиянием фенамина [Тимофеева А. М., 1941, 1943; Прохорова М. И., Давыдова Т. И., 1959], препаратов элеутерококка и левзеи [Сальник Б. Ю., 1970].

В результате активации гликолиза родозин создает резерв стимулирующих дыхание акцепторов фосфата и продуктов неполного окисления углеводов, что способ-

Таблица 16

мышц и фосфорилазы печени крыс при различных мышечных 7—10 определений)

Скелетные мышцы			Печень
НАД-H_2-оксидаза	АМФ-дезаминаза	5-нуклеотидаза	фосфорилаза
10^{-7} М/мг	мкМ/мг белка		мгРн/2 ч
0,36±0,03	0,112±0,01	0,066±0,011	1,81±0,14
0,35±0,01			
0,76			
0,27±0,03	0,222±0,026	0,155±0,022	
0,001	0,002	0,004	
0,38±0,02			2,29±0,10
0,65			0,014
0,38±0,3			
1,0			
0,37			
0,40±0,01			
0,37			
0,001			
0,33±0,02			2,51±0,07
0,43			0,001
0,35±0,06			
0,76			
1,0			
0,30±0,01	0,183±0,034	0,147±0,02	
0,21			
0,33	0,38	0,012	

Таблица 17

Влияние родозина и пиридрола на процессы окислительного фосфорилирования скелетных мышц (субстрат окисления — α-кетоглютарат) и оптическую плотность взвеси митохондрий при дозированных мышечных нагрузках (средние из 5—7 наблюдений)

	Условия опыта	Поглощение кислорода, мкА/мг белка		Убыль неорган. фосфата, мкА/мг белка	P/O	Дыхательный контроль (а/б)	Оптическая плотность взвеси митохондрий, $\Delta\Sigma$/мг белка
		полная инкуб. система (а)	неполная инкуб. система (б)				
	1	2	3	4	5	6	7
Контроль	В покое	2,02±0,17	1,01±0,09	3,07±0,29	1,55±0,06	1,97±0,06	0,572±0,05
	15 мин плавания	2,19±0,08		2,08±0,14	0,94±0,05		0,477±0,04
	$p_ф$	0,34		0,012	0,000		0,16
	5 ч плавания	1,93±0,17	1,60±0,09	1,65±0,19	0,85±0,05	1,20±0,06	0,446±0,03
	$p_ф$	0,78	0,011	0,002	0,000	0,000	0,052
Родозин	В покое	1,91±0,18	1,00±0,08	2,86±0,26	1,49±0,05	1,87±0,09	0,564±0,02
	$p_к$	0,69	0,46	0,62	0,49	0,25	0,92
	15 мин плавания	2,46±0,12		2,83±0,20	1,16±0,07		0,574±0,03
	$p_ф$	0,031		0,38	0,003		0,77
	$p_к$	0,08		0,012	0,028		0,08

1	2	3	4	5	6	7
5 ч плавания	2,19±0,20	1,37±0,05	3,24±0,19	1,45±0,08	1,81±0,01	0,543±0,03
$p_ф$	0,34	0,02	0,25	0,69	0,49	0,62
$p_к$	0,34	0,05	0,009	0,000	0,000	0,04
Пиридрол						
В покое	2,09±0,14	1,03±0,09	2,94±0,18	1,42±0,08	2,04±0,09	0,539±0,04
$p_к$	0,77	0,84	0,84	0,21	0,56	0,62
15 мин плавания	2,24±0,08		2,28±0,12	1,01±0,04		0,526±0,03
$p_ф$	0,38		0,009	0,001		0,84
$p_к$	0,69		0,33	0,29		0,33
5 ч плавания	2,00±0,18	1,63±0,12	1,82±0,13	0,90±0,04	1,22±0,11	0,478±0,02
$p_ф$	0,69	0,002	0,001	0,000	0,000	0,22
$p_ф$	0,77	0,84	0,49	0,43	0,92	0,38

Примечание. Неполная инкубационная система не содержит гексокиназы и глюкозы.

Таблица 18

Влияние родозина и пиридрола на некоторые показатели углеводного обмена (мг%) при мышечной деятельности различной длительности (средние из 8—12 наблюдений)

	Условия опыта	Кровь			Мышцы		Печень
		сахар	молочная кислота	пировиноградная кислота	гликоген	молочная кислота	гликоген
		мМ/л			мг/г		
	1	2	3	4	5	6	7
Контроль	В покое	6,0±0,16	1,8±0,04	120±8	5,3±0,25	0,5±0,03	32,4±0,81
	15 мин плавания	7,1±0,22	3,5±0,14	227±3	2,8±0,16	1,1±0,05	26,5±1,60
	$p_ф$	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001
	2 ч плавания	5,0±0,19	2,2±0,11	200±2	2,5±0,13	0,6±0,04	18,3±0,42
	$p_ф$	0,003	0,002	0,005	0,000	0,15	0,000
	5 ч плавания	4,8±0,15	2,7±0,07	161±3	1,9±0,13	0,8±0,05	2,5±0,21
	$p_ф$	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000
Родозин	В покое	6,6±0,05	2,0±0,07	136±6	5,3±0,2	0,9±0,05	26,5±1,43
	$p_к$	0,004	0,012	0,13	0,38	0,000	0,003
	15 мин плавания	6,2±0,05	2,9±0,08	170±15	3,2±0,16	1,2±0,05	24,4±1,45
	$p_ф$	0,000	0,000	0,05	0,000	0,001	0,35
	$p_к$	0,001	0,001	0,002	0,009	0,12	0,38

	1	2	3	4	5	6	7
	2 ч плавания	5,6±0,05	2,3±0,11	157±6	3,2±0,13	0,6±0,02	20,1±1,51
	$p_ф$	0,000	0,024	0,002	0,000	0,000	0,008
	$p_к$	0,001	0,29	0,088	0,000	0,84	0,22
	5 ч плавания	5,3±0,11	2,0±0,10	145±9	2,9±0,28	0,6±0,03	3,8±0,32
	$p_ф$	0,000	1,0	0,43	0,000	0,001	0,000
	$p_к$	0,004	0,000	0,13	0,004	0,023	0,001
Пиридрол	В покое	6,6±0,16	2,1±0,04	166±11	5,0±0,12	1,1±0,03	26,0±1,22
	$p_к$	0,002	0,000	0,006	0,33	0,001	0,001
	15 мин плавания	6,8±0,11	3,0±0,20	182±11	2,8±0,15	1,3±0,05	2,02±1,54
	$p_ф$	0,34	0,001	0,18	0,000	0,002	0,008
	$p_к$	0,21	0,045	0,001	0,55	0,000	0,011
	5 ч плавания	5,1±0,14	2,1±0,04	149±7	1,5±0,21	0,8±0,04	2,3±0,21
	$p_ф$	0,000	1,0	0,21	0,000	0,000	0,000
	$p_к$	0,14	0,000	0,13	0,13	0,33	0,43

ствует более быстрому развертыванию аэробных процессов во время мышечной работы; кроме того, препарат стабилизирует нормальный уровень глюкозы в крови в процессе физической нагрузки. Как известно, улучшению «вхождения» глюкозы в миоциты (за счет непосредственной активации трансмембранного переноса и более энергичного использования ее в гексокиназной реакции) придается важная роль в улучшении обеспечения углеводами мышечной ткани в период мышечного сокращения [Бобков Ю. Г. и соавт., 1984].

Переход от состояния покоя к интенсивной мышечной деятельности сопровождается резким усилением обмена веществ в организме. Нарушается характерное для покоя «устойчивое» состояние метаболических процессов в сторону усиления анаэробных реакций. Причины этого лежат в неполном удовлетворении кислородного запроса, частичном разобщении дыхания с фосфорилированием [Белицер В. А., 1940; Яковлев Н. Н., 1955б, 1958], что в конечном итоге приводит к отрицательному балансу АТФ. Снижение содержания АТФ вызывает конформационные изменения контрактильных белков митохондриальных мембран и набухание митохондрий. При этом наблюдается понижение проницаемости их мембран для нуклеотидов и белкового фактора, усиливающего гликолиз, что приводит к возрастанию гликолитической активности в клетке [Нейфах С. А. и соавт., 1962].

В соответствии с изложенными представлениями, мы наблюдали при кратковременной интенсивной мышечной работе (15-минутное плавание), протекающей в условиях недостаточного удовлетворения кислородного запроса организма, существенные сдвиги в энергетическом метаболизме (см. табл. 15, 18): в скелетных мышцах нарушается баланс расходования и ресинтеза фосфатных макроэргов, в частности снижается сумма адениннуклеотидов за счет АТФ (на 23%), уровень КФ (на 44%), отношение действующих масс аденилактиназы (на 45%), молярное отношение АТФ/АДФ, появляются значительные количества ранее отсутствовавшего инозинмонофосфата (ИМФ); наступает усиление гликолитических процессов, о чем свидетельствует повышение концентрации молочной кислоты в скелетных мышцах и крови (на 103 и 95%) с одновременным уменьшением содержания гликогена в печени и мышцах (на 18 и 47%).

В митохондриях, выделенных из скелетных мышц крыс, плававших 15 мин (см. табл. 17), наблюдается отчетливое разобщение процессов окисления и фосфорилирования. Снижение коэффициента окислительного фосфорилирования (P/O) за счет уменьшения этерификации неорганического фосфата, очевидно, не зависит от природы субстрата. Оно происходит при использовании в качестве субстрата окисления как смеси глютаминовой и яблочной кислот, окисление которых осуществляется через НАД-зависимую часть дыхательной цепи, так и α-кетоглютаровой кислоты, для которой характерно также и субстратное фосфорилирование на уровне сукцинил-КоА. Регистрируемое в эти сроки повышение потребления кислорода в «неполной инкубационной среде» (в отсутствии акцепторов фосфата) приводит к снижению дыхательного контроля (ДК), что является важным признаком нарушения интактности структуры митохондрий, свидетельствующим о снижении энергообеспечения регуляции дыхания и сопряженных с ним процессов фосфорилирования [Рябинин В. Е., Вальдман Б. М., 1977]. Этот эффект, очевидно, обусловлен повышением протонной проводимости митохондриальных мембран, на что косвенно указывает снижение оптической плотности взвеси митохондрий и снижение реакции митохондрий на «добавку» АТФ. Увеличение проницаемости для ионов H^+ приводит к активации АТФ-азы митохондрий.

Наши данные согласуются с гипотезой P. Mitchell (1966, 1969), согласно которой повышение проницаемости мембраны для протонов должно вызывать увеличение активности митохондриальной АТФ-азы вследствие снижения величины трансмембранного протонного градиента. Однако наблюдаемое нами обратимое набухание митохондрий, очевидно, отражает лишь изменение проницаемости мембраны для внемитохондриальных метаболитов и внутримитохондриального АТФ [Leninger A., 1966], но не связано с повреждением цепи переноса электронов, так как активность основных дыхательных ферментных систем—НАД · H_2-оксидазной, сукцинатоксидазной и цитохромной — при этом существенно не изменяется (см. табл. 16).

Родозин препятствует нарушению энергетического метаболизма при кратковременной мышечной нагрузке. Как видно из табл. 15, на фоне действия родозина в мышцах не наблюдается существенных изменений в

содержании адениннуклеотидов и КФ. В отличие от контрольной группы, слабее проявляется интенсификация гликолитических процессов, что, по-видимому, отчасти обусловлено активацией под влиянием родозина гликолиза в скелетных мышцах в состоянии относительного покоя.

Поскольку мышечная работа на фоне действия родозина сопровождается более ранним переключением организма на энергетическое обеспечение за счет аэробных окислительных реакций, мы предположили, что этот эффект (как и в результате тренировки[9]) в определенной степени обусловлен расширением круга окисляемых субстратов за счет использования в качестве источников энергии для обеспечения мышечной деятельности липидов.

Соответствующие эксперименты подтвердили эту гипотезу. Как видно из табл. 19, кратковременная мышечная нагрузка у контрольных животных не сопровождается существенными изменениями липидного обмена. Очевидно, возникновение кислородной задолженности препятствует использованию липидов, способных окисляться лишь в аэробных условиях, и энергетическое обеспечение мышечной деятельности осуществляется в основном за счет углеводов. После введения родозина наблюдается, во-первых, более ранняя мобилизация липидов из жировых депо, на что указывает повышение липолитической активности жировой ткани и увеличение концентрации в крови основной транспортной формы липидов — неэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК); во-вторых, усиливается использование липидов тканями, о чем свидетельствует увеличение содержания липидов в печени и их йодного числа.

Поступление липидов в печень имеет важное значение в энергетическом обмене, поскольку в этом органе липиды окисляются до легко утилизируемых веществ, которые при выходе из печени используются мышцами [Лейтес С. М., 1954].

---

[9] В мышцах тренированных животных митохондриальные фракции приобретают способность вдвое быстрее окислять неэтерифицированные жирные кислоты — пальмитат, олеат, линолеат; по мере развития тренированности спортсменов долевое участие углеводов и липидов в энергообеспечении мышечной деятельности изменяется: уменьшается окисление углеводов (оставаясь в целом повышенным) и возрастает окисление НЭЖК. Важно, что деградация триацилглицеринов увеличивает доступность глицерола для синтеза глюкозы на этапах обращенного гликолиза [Бобков Ю. Г. и соавт., 1984].

Таблица 19

Влияние родозина на показатели липидного обмена крыс при дозированной мышечной нагрузке (средние из 10—15 определений)

	Условия опыта	Печень: общие липиды, мг/г	Печень: йодное число, мг J/г	Печень: липоид. фосфор, мкм/г	Кровь: общие липиды, г/л	Кровь: НЭЖК, мкэкв./мл	Кровь: липоид. фосфор, мкМ/г
	1	2	3	4	5	6	7
Контроль	Покой	32,0±1,2	0,83±0,02	35,2±0,6	4,26±0,12	0,83±0,04	297±16
	15 мин плавания	32,0±4,1	0,91±0,03	35,2±0,97	4,50±0,26	0,92±0,04	326±22
	$p_ф$	1,0	0,08	1,0	0,49	0,15	0,32
	2 ч плавания	35,8±1,4	0,97±0,04	37,1±0,6	5,31±0,29	1,29±0,10	332±16
	$p_ф$	0,06	0,009	0,10	0,14	0,000	0,12
	5 ч плавания	39,5±1,7	0,75±0,03	32,9±1,6	5,67±0,12	1,33±0,06	300±10
	$p_ф$	0,000	0,073	0,24	0,000	0,000	0,84
Родозин	Покой	33,6±0,9	0,90±0,03	38,4±0,97	4,19±0,31	0,87±0,07	319±19
	$p_ф$	0,32	0,12	0,017	0,69	0,62	0,32
	15 мин плавания	35,6±0,4	1,00±0,03	36,1±0,3	4,46±0,22	1,17±0,07	371±16
	$p_ф$	0,06	0,040	0,040	0,49	0,007	0,033
	$p_к$	0,005	0,049	0,32	0,92	0,005	0,12

	1	2	3	4	5	6	7
	2 ч плавания	33,3±0,8	1,16±0,04	38,4±0,97	5,81±0,14	1,50±0,05	419±19
	$p_ф$	0,001	0,000	1,0	0,000	0,000	0,000
	$p_к$	0,14	0,002	0,37	0,15	0,072	0,002
	5 ч плавания	42,9±1,2	1,1±0,05	37,7±0,97	5,93±0,24	1,91±0,11	381±16
	$p_ф$	0,004	0,003	0,62	0,000	0,000	0,014
	$p_к$	0,12	0,000	0,018	0,32	0,000	0,000
Пиридрол	Покой	33,4±1,3	0,84±0,02	34,2±0,97	4,27±0,21	0,88±0,02	339±17
	$p_к$	0,42	0,76	0,42	0,92	0,27	0,071
	15 мин плавания	36,9±1,2	1,03±0,04	35,8±0,97	4,42±0,28	1,20±0,10	316±14
	$p_ф$	0,045	0,000	0,23	0,68	0,001	0,31
	$p_к$	0,002	0,021	0,61	0,84	0,01	0,68
	2 ч плавания	39,3±2,1	1,02±0,04	38,7±0,97	6,07±0,14	1,49±0,05	377±6
	$p_ф$	0,016	0,000	0,001	0,000	0,000	0,045
	$p_к$	0,16	0,31	0,16	0,016	0,071	0,009
	5 ч плавания	44,4±1,6	0,77±0,04	33,2±0,97	5,53±0,48	1,90±0,10	293±10
	$p_ф$	0,000	0,089	0,48	0,016	0,000	0,021
	$p_к$	0,045	0,76	0,84	0,76	0,000	0,61

	Условия опыта	Мышцы: общие липиды, мг/г	Мышцы: йодное число, мг J/г	Мышцы: липоид. фосфор, мкМ/г	Жировая ткань: липолит. активность *
	8	9	10	11	12
Контроль	Покой	13,5±0,6	0,78±0,05	10,9±0,7	4,9±0,7
	15 мин плавания	13,7±0,8	0,73±0,04	11,4±0,4	5,5±0,5
	$p_ф$	0,84	0,37	0,49	0,49
	2 ч плавания	14,9±0,5	0,76±0,04	11,4±0,4	
	$p_ф$	0,089	0,76	0,49	
	5 ч плавания	16,0±0,4	0,86±0,06	9,0±0,3	
	$p_ф$	0,003	0,33	0,022	
Родозин	Покой	14,1±0,5	0,88±0,02	12,2±0,4	6,1±1,0
	$p_ф$	0,43	0,088	0,12	0,33
	15 мин плавания	15,0±0,5	0,82±0,03	12,5±0,3	9,7±1,2
	$p_ф$	0,28	0,17	0,43	0,040
	$p_к$	0,17	0,10	0,06	0,004
	2 ч плавания	16,8±0,4	0,96±0,04	13,4±0,4	
	$p_ф$	0,000	0,061	0,33	
	$p_к$	0,007	0,004	0,003	

* Липолитическая активность выражена в мкэкв./мл НЭЖК на 1 г ткани.

	8	9	10	11	12
	5 ч плавания	19,5±0,6	0,85±0,03	14,3±0,5	
	$p_ф$	0,000	0,43	0,002	
	$p_к$	0,004	0,92	0,000	
Пиридрол	Покой	14,8±0,5	0,81±0,04	11,1±0,3	5,8±0,8
	$p_к$	0,089	0,61	0,84	0,42
	15 мин плавания	14,7±0,7	0,78±0,02	11,8±0,4	8,7±1,7
	$p_ф$	0,92	0,48	0,16	0,1
	$p_к$	0,36	0,19	0,54	0,072
	2 ч плавания	15,4±0,5	0,85±0,05	13,4±0,8	
	$p_ф$	0,42	0,54	0,005	
	$p_к$	0,48	0,16	0,027	
	5 ч плавания	17,3±0,9	0,81±0,03	10,3±3,5	
	$p_ф$	0,016	0,92	0,089	
	$p_к$	0,19	0,48	0,016	

Таким образом, наблюдаемая при кратковременной мышечной работе под влиянием родозина стабилизация уровня фосфатных макроэргов зависит, очевидно, от более ранней интенсификации окислительных процессов и сопряженного с ними аэробного фосфорилирования.

Плавание крыс в течение 15 мин на фоне действия пиридрола (см. табл. 15, 18) сопровождается несколько менее (по сравнению с исходным фоном) выраженными изменениями содержания АТФ, КФ, молочной и пировиноградной кислот в скелетных мышцах и крови. Сравнение полученных данных с соответствующими показателями обмена у животных контрольной группы показывает, что пиридрол не препятствует нарушению энергетического метаболизма при кратковременной мышечной нагрузке. Препарат повышает активность сукцинатоксидазной и цитохромной систем (см. табл. 16), не оказывая существенного влияния на эффективность аэробного фосфорилирования (см. табл. 17).

По мере продолжения работы умеренной интенсивности благодаря произошедшей перестройке в деятельности органов дыхания и кровообращения наступает «устойчивое» или близкое к нему состояние метаболических процессов, которое характеризуется уменьшением «кислородного долга», снижением в связи с этим интенсивности гликолиза и гликогенолиза, превалированием аэробных реакций [Яковлев Н. Н., 1955б, 1961]. Как видно из табл. 15—18, после 2 ч плавания у контрольных крыс уменьшается отрицательный баланс фосфатных макроэргов в скелетных мышцах, повышается коэффициент окислительного фосфорилирования (по сравнению с кратковременной нагрузкой), оставаясь все же на 24% ниже исходного фона; частично нормализуется концентрация молочной кислоты в мышцах и крови, менее интенсивно расходуется гликоген мышц (по-видимому, вследствие улучшения условий для ресинтеза, а также активации использования гликогена печени и липидов).

Выполнение нагрузки на фоне действия родозина по сравнению с контролем характеризуется лучшим сохранением баланса макроэргических фосфатов и снижением интенсивности гликолитических процессов: транспорт электронов по дыхательной цепи и сопряженные с ним процессы фосфорилирования сохраняются в пределах нормы.

Влияние родозина на липидный обмен в условиях «устойчивого состояния» (см. табл. 19) сравнительно невелико, хотя у животных, получавших препарат, в большей степени, чем в контроле, выражено увеличение концентрации НЭЖК в крови, общего содержания липидов в печени, мышцах и крови (в основном за счет повышения уровня фосфолипидов), а также степени десатурации жирных кислот.

Наиболее значительные метаболические изменения наблюдаются при удлинении срока плавания до 5 ч (см. табл. 15—19). У крыс контрольной группы в скелетных мышцах снижается содержание АТФ (на 17%) и КФ (на 38%), а также отношение действующих масс аденилаткиназы (на 55%) и молярное соотношение АТФ/АДФ, что свидетельствует о преобладании распада АТФ над ее ресинтезом. Уменьшается активность ферментных систем дыхательной цепи. Наступает вторичное усиление гликолитических процессов (повышение концентрации молочной кислоты в мышцах на 46% и крови на 51%, снижение содержания гликогена в мышцах на 64% и печени на 93% и сахара в крови на 21%)[10]. Однако, в отличие от кратковременной работы, при которой аналогичные изменения наступают вследствие несоответствия потребности организма в кислороде и возможностью ее удовлетворения, при длительном утомлении они обусловлены нарушением функционирования ферментных систем электронного транспорта и ограничением в связи с этим переноса электронов по дыхательной цепи.

Действительно, в работающих мышцах крыс контрольной группы активность сукцинатоксидазной и цитохромной систем ниже, чем при работе, протекающей в условиях «устойчивого состояния» (на 32 и 20% соответственно), а активность НАД·H_2-оксидазы даже

---

[10] При цитологическом исследовании на обзорных препаратах печени крыс после 5-часового плавания [Тихонова Н. М. и соавт., 1971] видны очаги свежих кровоизлияний в паренхиме. Встречаются заметно увеличенные гепатоциты, некоторые из которых содержат по два ядра. Цитохимически в гепатоцитах всех долек выявлено незначительное содержание гликогена, в том числе и в увеличившихся клетках. Лишь по периферии долек, особенно вблизи триады и собирательных вен, попадаются единичные гепатоциты, богатые гликогеном. Последний локализован в мелких одинаковой величины гранулах. Количество ядрышек в гепатоцитах увеличено (нередко до пяти), но пиронинофилия многих из них снижена по сравнению с интактными животными.

ниже исходного фона (на 24%). За счет уменьшения убыли неорганического фосфата резко снижены величины коэффициента дыхательного фосфорилирования (Р/О) и контроля дыхания митохондрий системами фосфорилирования. Интенсивность потребления кислорода митохондриями в среде, где отсутствуют акцепторы фосфата, выше, чем в покое при аналогичных условиях, тогда как в полной инкубационной среде потребление кислорода митохондриями, выделенными из работающих мышц, не отличается от нормы (см. табл. 17). Следовательно, при длительных мышечных нагрузках в митохондриях мышц нарушается как контроль скорости дыхания системами фосфорилирования, так и активность ферментов дыхательной цепи. Подобный эффект может иметь место в результате нарушения сопрягающей мембраны митохондрий, содержащей систему образования и использования электрохимического градиента ионов H^+. Любое воздействие на митохондрии, сопровождающееся изменением структурной целостности мембран, неизбежно приводит к нарушению энергетического потенциала клетки [Скулачев В. П., 1972].

Механизм выявленного нами разобщения процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях скелетных мышц контрольных животных после 5-часового плавания, по-видимому, включает накопление неэтерифицированных жирных кислот (к этому времени наблюдается значительное увеличение их концентрации в крови при сниженной величине йодного числа липидов печени). Очевидно, в этих условиях мобилизация НЭЖК превышает возможности их дальнейшего окисления. Избыточное увеличение НЭЖК приводит к снижению оптической плотности митохондрий, по-видимому, вследствие активации процессов перекисного окисления (ПОЛ). Накопление продуктов ПОЛ способствует увеличению ионной проницаемости, снятию трансмембранного потенциала, снижению коэффициентов дыхательного контроля и Р/О [Княжко А. А. и соавт., 1975].

Следует также учесть, что снижение мембранного потенциала вследствие деэнергизации митохондрий может привести к выключению кальциевой помпы цитоплазматической мембраны и накоплению Ca^{2+} [Сороковой В. И., Владимиров Ю. А., 1975]. Последнее должно активизировать фосфолипазу A_2, локализованную

в наружной мембране митохондрий. Гидролиз одной из сложноэфирных связей между глицерином и жирной кислотой (катализируемой этим энзимом) может привести к распаду белково-липидного комплекса, снижению «жесткости» мембраны и в конечном счете к набуханию митохондрий.

В результате профилактического введения родозина у животных опытной группы содержание макроэргических фосфатов, отношение действующих масс аденилаткиназы, коэффициент окислительного фосфорилирования и активность НАД$\cdot H_2$-оксидазной системы в скелетных мышцах близки к исходному фону, а активность сукцинатоксидазной и цитохромной систем превышает норму. В меньшей степени, чем в контроле, активируются гликолитические процессы. На это указывают менее выраженное образование молочной кислоты в мышцах и большая стабильность содержания в них гликогена[11]. Высокий уровень НЭЖК в крови коррелирует с повышением содержания фосфолипидов и йодного числа липидов печени, что свидетельствует об их дальнейшем окислении.

Таким образом, родозин способствует более ранней активации ферментных систем, катализирующих реакции аэробного окисления и сопряженного с ним фосфо-

---

[11] На препаратах печени животных, получавших родозин, как и в контроле (см. сноску 10), видны небольшие очаги свежих кровоизлияний в паренхиму. Однако общее содержание гликогена в органе более высокое, чем у контрольных животных. Он сохранен в группах гепатоцитов, иногда в гепатоцитах целой балки.

Количество ядрышек в гепатоцитах увеличено, нередко доходит до семи. Ядрышки увеличены, с выраженной пиронинофилией. Несколько увеличены и сами ядра гепатоцитов. Локализация РНК в цитоплазме гепатоцитов животных, получавших родозин, близка к локализации ее в гепатоцитах интактных животных, однако кроме ярко пиронинофильных некрупных гранул попадаются и грубые бесформенные образования. По степени пиронинофилии они не уступают гранулам. Часто встречаются двуядерные гепатоциты, имеющие по два ядрышка, проявляющих высокое сродство к пиронину.

Таким образом, введение родозина препятствует истощению гликогеновых ресурсов печени. Препарат стимулирует синтез метаболически активной ядрышковой РНК, что, по-видимому, указывает на повышение уровня белкового синтеза в гепатоцитах.

Согласно исследованям Г. Н. Бездетко и соавт. (1973), выполненным на изолированных ядрах, хроматине и частично очищенной РНК-полимеразе, гликозиды элеутерококка в условиях физической нагрузки препятствуют снижению активности ядерной ДНК-зависимой РНК-полимеразы скелетных мышц и печени, то есть влияют на процессы транскрипции ядерных РНК.

рилирования, и сохранению высокой степени активности этих ферментов при длительной работе, приводящей животных к утомлению. Механизм этого эффекта, очевидно, включает стабилизацию ультраструктуры митохондрий.

В пользу такого предположения свидетельствуют, во-первых, результаты опытов с определением оптической плотности взвеси митохондрий мышц. Как известно, существует тесная связь между степенью сопряженности процессов окисления и фосфорилирования и состоянием митохондриальной структуры [Leninger A., 1956, 1966; Green D., 1959, 1964; Скулачев В. П., 1962, 1969]. Набухание, лабилизация, дезорганизация митохондриальных структур может привести к увеличению доли «свободного» окисления. В процессе мышечной нагрузки наблюдается набухание митохондрий: оптическая плотность взвеси митохондрий мышц через 15 мин плавания понижается на 17%, а после 5 ч — на 23%, что указывает на повышение проницаемости митохондриальных мембран и позволяет предположить снижение внешнего отношения АТФ/АДФ [Leninger A., 1966]. В опытах с родозином оптическая плотность остается в пределах исходного фона (см. табл. 17.).

Во-вторых, родозин оказывает нормализующее влияние на величину дыхательного контроля, который характеризует способность митохондрий регулировать скорость дыхания в зависимости от присутствия в среде акцепторов фосфата и позволяет судить о функциональном состоянии митохондрий, о степени сопряженности процессов дыхания и фосфорилирования.

Наконец, наиболее убедительные доказательства влияния родозина на состояние ультратонкой организации мышечного волокна были получены с помощью электронной микроскопии. Для электронно-микроскопических исследований после декапитации крыс икроножную мышцу освобождали от кожных покровов, поверхностной фасции и в течение 2 мин орошали холодным фиксатором, состоящим из 2%-ного раствора четырехокиси осмия, разведенного на 0,32 М растворе барбитал-ацетатного буфера (pH 7,4). Кусочки мышц переносили на 2 ч в свежий фиксатор, затем их обезвоживали в спиртах и заливали в метакрилат по общепринятой методике. Ультратонкие срезы контрастивали 2%-ным водным раствором фосфорно-вольфрамовой кислоты. Снимки сделаны на электронном микро-

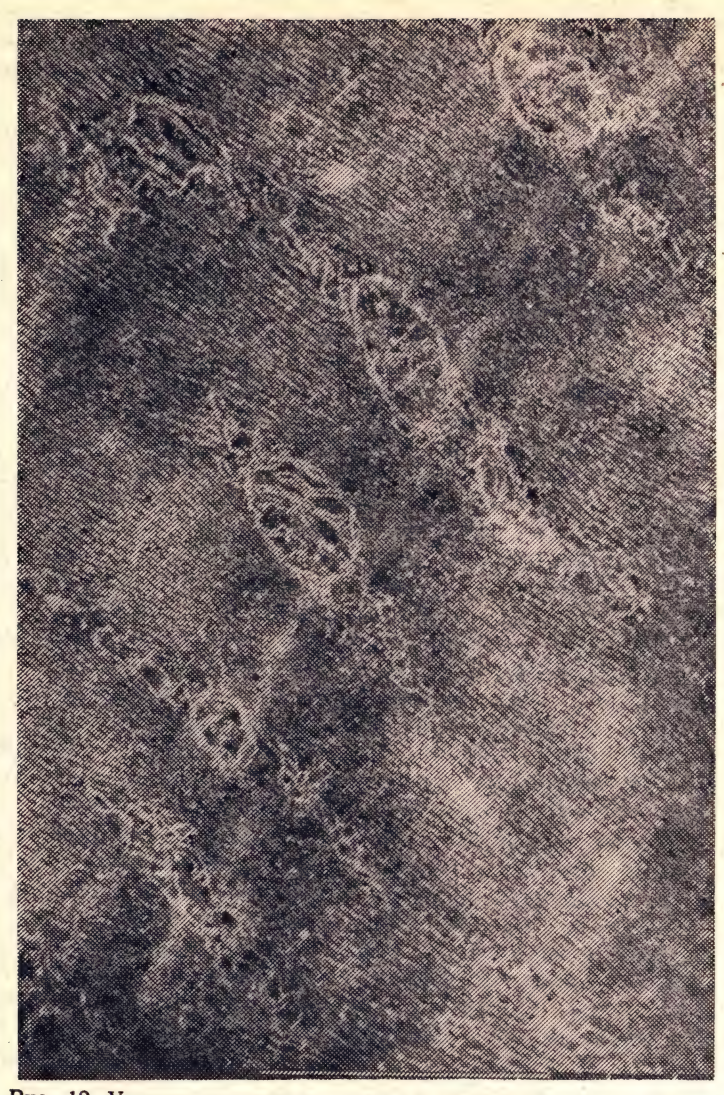


Рис. 12. Участок мышечного волокна интактной крысы. Видны митохондрии, располагающиеся на уровне дисков. Увел. 50000



Рис. 13. Митохондрия скелетной мышцы интактной крысы. Увел. 70000

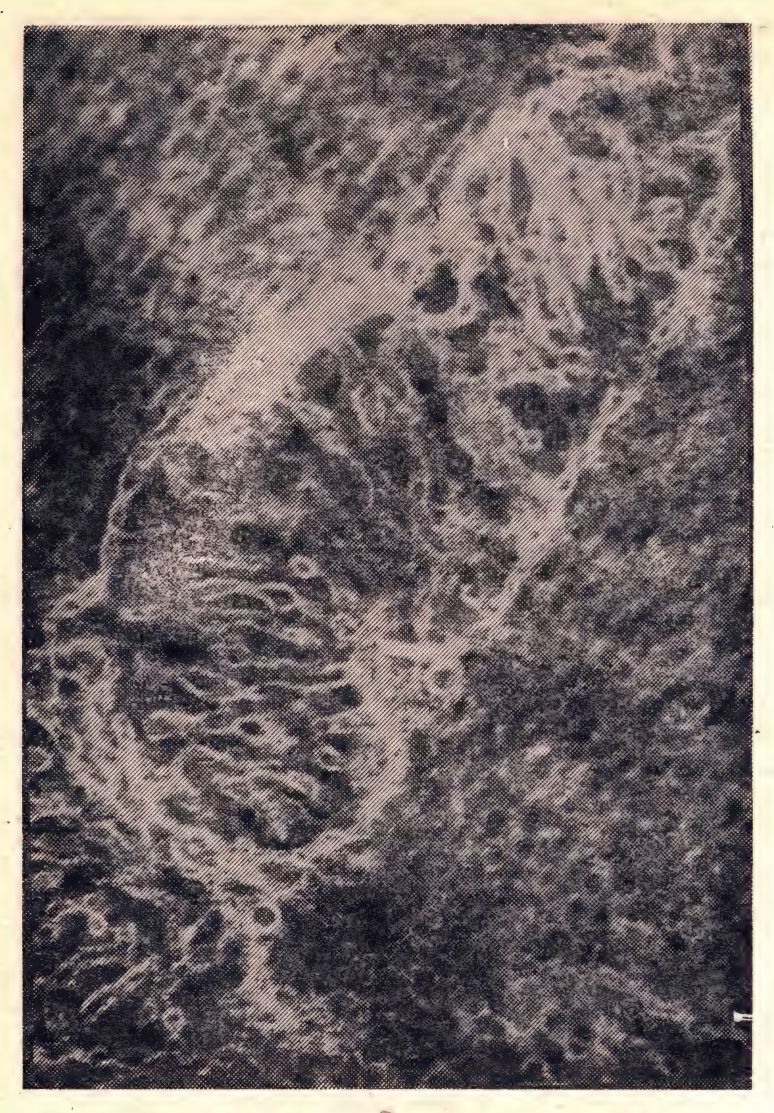


Рис. 14. Митохондрия скелетной мышцы крысы после 5 ч плавания. Наружные митохондриальные мембраны разрыхлены, местами соприкасаются. Некоторые мембраны крист разрыхлены. В миофибриллах виден сетчатый рисунок, образованный толстыми протофибриллами. Тонкие нити не определяются. Увел. 95000

скопе УЭМВ-100 В. Поскольку наиболее значительные изменения в энергетическом обмене наблюдались при длительной мышечной нагрузке и именно этот фон оказался наилучшим для выявления действия родозина, электронно-микроскопические исследования проводили лишь в условиях 5-часового плавания. Оказалось, что после такой нагрузки наиболее выраженные изменения наблюдаются в митохондриях и Т-системе, в меньшей степени страдают миофибриллы и саркоплазматический ретикулум.

Как видно из рис. 12—14, митохондрии скелетных мышц крыс после 5-часового плавания резко отличаются по своей субмикроскопической организации от митохондрий интактных животных: целостность наружных мембран местами нарушена, кристы сохранены лишь в незначительной части митохондрий. Плотность матрикса снижена, структура его гомогенна. Общее количество митохондрий и их локализация существенно не изменены. В миофибриллах изменения протофибрилл (в основном актиновых) наблюдаются на тех участках, где располагаются митохондрии с измененной субмикроскопической организацией.

У животных, получавших родозин (рис. 15), наблюдается увеличение числа и размеров митохондрий как по периферии волокна, так и в центре, между миофибриллами. Особенности субмикроскопической организации этих митохондрий свидетельствуют о высокой их функциональной активности (увеличение количества крист и их размеров, отсутствие изменений со стороны наружных мембран). Матрикс имеет несколько меньшую плотность по сравнению с нормой, но значительно более высокую, чем в контроле. Саркоплазматический ретикулум и Т-система, а также субмикроскопическая организация миофибрилл существенно не изменены. Обращает на себя внимание обилие рибосом вокруг ядра и митохондрий, что свидетельствует об активно протекающем белковом синтезе.

Таким образом, действующие вещества препаратов родиолы, очевидно, относятся к соединениям, способным регулировать интенсивность внутриклеточного метаболизма скелетных мышц в период их функциональной деятельности, создавая условия для более раннего наступления «устойчивого состояния» метаболических процессов в работающих мышцах и сохранению его в условиях, приводящих контрольных животных к утом-



Рис. 15. Участок мышечного волокна после введения родозина и 5 ч плавания. Видно большое количество крупных митохондрий (с большим числом крист), располагающихся между миофибриллами. Наружные митохондриальные мембраны не изменены. Увел. 20000

лению. Механизм этого эффекта, по-видимому, обусловлен улучшением сопряжения транспорта электронов по дыхательной цепи и трансформации энергии окисления в фосфатные макроэргические связи, что создает условия для нормализации ультраструктуры митохондрий.

В противоположность родозину пиридрол не оказывает положительного влияния на энергетический обмен скелетных мышц при длительной работе (см. табл. 15, 16, 18). Как и в контрольной группе, имеет место снижение содержания АТФ и КФ, отношения действующих масс аденилаткиназы, повышается активность АМФ-дезаминазы и 5-нуклеотидазы, что, очевидно, обусловливает дезаминирование и дефосфорилирование АМФ. Значительно возрастает интенсивность гликолитических процессов. На это указывает повышение концентрации молочной кислоты в мышцах и крови и резкое снижение содержания гликогена в мышцах и особенно в печени[12].

Под влиянием пиридрола уровень НЭЖК крови достоверно выше исходного, однако использование их в качестве источника энергии снижено. Об этом, в частности, свидетельствует уменьшение йодного числа липидов печени и мышц до величин, характерных для действия препарата в покое. Избыток НЭЖК, как известно, способен оказать неблагоприятное действие на стабильность биологических мембран и сопряжение процессов окисления — фосфорилирования в сопрягающих мембранах митохондрий [Скулачев В. П., 1972]. Кроме того, значительно увеличено число липидов печени с одновременным уменьшением концентрации в ней фосфолипидов, что, очевидно, обусловлено активацией фосфолипазы A_2 (на фоне деэнергизации митохондрий), снижением функциональных возможностей тканей печени и наступлением жировой инфильтрации.

Таким образом, в отличие от родозина, вызывающего усиление мобилизации и использования липидов в качестве источников энергии при более экономном рас-

[12] Гистологическая картина, обнаруженная на обзорных препаратах печени крыс, получавших пиридрол, аналогична наблюдаемой в контроле (см. сноску 10). Цитохимически выявляется незначительное содержание гликогена в гепатоцитах центральных и средних отделов долек. Количество ядрышек в гепатоцитах менее увеличено, чем у животных, получавших родозин, и сродство к пиронину большинства из них невысокое. Цитоплазма очень слабо пиронинофильна.



Рис. 16. Участок мышечного волокна после введения пиридрола и 5 ч плавания. Митохондрии в размерах не увеличены. Количество крист уменьшено, большая часть их лизирована. Наружные митохондриальные мембраны местами подверглись лизису. Пространство между миофибриллами расширено (отек). Увел. 35000

ходовании углеводных резервов организма, у животных, получавших пиридрол, активация липидного обмена сопровождается усилением расходования запасов гликогена и (возможно) нарушением белок-липидных взаимодействий в сопрягающих мембранах митохондрий.

В опытах с введением пиридрола в такой же степени, как и в контроле, увеличивается доля свободного окисления, не связанного с фосфорилированием макроэргических соединений. В митохондриях скелетных мышц выявлено достоверное снижение величины Р/О, дыхательного контроля и оптической плотности взвеси митохондрий (см. табл. 17), что косвенно свидетельствует об увеличении проницаемости мембран митохондрий для протонов.

Судя по результатам электронно-микроскопических исследований (рис. 16) и определения оптической плотности взвеси митохондрий (табл. 17), пиридрол не препятствует нарушению структуры митохондрий скелетных мышц, подвергнутых воздействию утомительной физической нагрузки. Напротив, пиридрол усугубляет описанные изменения ультраструктуры мышечных клеток: в большинстве активно функционирующих митохондрий число крист меньше, чем в контроле, часть из них подверглась лизису, сильнее проявляется просветление матрикса, в ряде случаев отмечается разрушение наружных митохондриальных мембран.

Все сказанное свидетельствует о том, что влияние пиридрола на мышечную деятельность (особенно при длительных нагрузках) сопровождается истощением энергетических резервов организма и нарушением структурной целостности митохондрий скелетных мышц.

Влияние родозина и пиридрола на энергетический обмен головного мозга

Работоспособность организма лимитируется не только энергетическими ресурсами в работающих мышцах, но и глубокими изменениями метаболизма в мозге. Поскольку в основе стимулирующего эффекта препаратов родиолы и пиридрола лежит их действие на ЦНС (см. гл. V), представляло интерес исследовать влияние родозина в сравнении с пиридролом на некоторые показатели энергетического обмена головного мозга крыс.

Введение крысам в состоянии относительного покоя родозина и пиридрола существенно не сказывается на содержании в мозге отдельных компонентов адениловой системы (АТФ, АДФ, АМФ) и гликогена; наблюдается снижение уровня КФ (статистически значимое лишь в опытах с пиридролом — на 8%) и повышение концентрации сахара (соответственно на 33 и 73%), что, по-видимому, обусловлено усилением захвата его из крови (табл. 20, 21). Под влиянием пиридрола, кроме того, повышается содержание в мозге молочной кислоты, что указывает на усиление этим препаратом гликолитических процессов.

При кратковременной интенсивной мышечной работе (15 мин плавания) в головном мозге наблюдается интенсификация углеводно-фосфорного обмена, однако здесь изменения значительно слабее выражены, чем в скелетных мышцах. Так, содержание лабильного фосфата АТФ+АДФ сохраняется в пределах колебаний, характерных для состояния покоя, снижение КФ составляет лишь 22% (в скелетных мышцах 44%); судя по данным табл. 21, наблюдается усиление в ткани мозга гликолитических процессов, причем в качестве субстрата окисления используются главным образом глюкоза крови; гликоген мозга расходуется незначительно.

Аналогичная нагрузка, выполняемая на фоне действия родозина, как и в контрольной группе, характеризуется активацией гликолитических процессов в головном мозге, однако работа протекает при лучшем сохранении баланса фосфатных макроэргов: содержание КФ после 15 мин плавания существенно не снижается. В тех же условиях инъекция пиридрола не препятствует снижению уровня КФ и статистически достоверно уменьшает концентрацию в мозге компонентов адениловой системы за счет АТФ (на 30%). На фореграмме регистрируется значительное количество ИМФ.

Наиболее выраженные изменения в состоянии углеводно-фосфорного обмена мозга развиваются при длительной мышечной работе (5 ч плавания). В ткани мозга крыс контрольной группы нарушается баланс расходования и ресинтеза фосфатных макроэргов в сторону их распада (см. табл. 20): концентрация КФ снижается на 10%, АТФ—на 28%, АДФ—на 18%. В метаболизме мозга возрастает удельный вес анаэробных реакций, которые не в состоянии компенсировать расход энергетических ресурсов мозга: снижается содер-

Таблица 20

Влияние родозина и пиридрола на содержание (мкМ/г ткани) фосфатных макроэргов в головном мозге крыс при дозированных мышечных нагрузках (средние из 10—12 определений)

	Условия опыта	КФ	АТФ	АДФ	АМФ	АТФ/АДФ+АМФ	ДМ
	1	2	3	4	5	6	7
Контроль	Покой	0,38±0,01	1,86±0,07	0,63±0,03	0,40±0,02	1,8	1,9
	15 мин плавания	0,30±0,01	1,73±0,06	0,62±0,03	0,44±0,02	1,6	1,9
	$p_{ф}$	0,000	0,17	0,84	0,17		
	2 ч плавания	0,37±0,01					
	$p_{ф}$	0,38					
	5 ч плавания	0,34±0,01	1,34±0,03	0,52±0,03	0,36±0,03	1,5	1,8
	$p_{ф}$	0,002	0,000	0,017	0,28		
Родозин	Покой	0,35±0,02	1,81±0,11	0,58±0,04	0,34±0,03	1,9	1,8
	$p_{ф}$	0,13	0,69	0,32	0,11		
	15 мин плавания	0,39±0,01	1,72±0,07	0,61±0,05	0,40±0,01	1,7	1,8
	$p_{ф}$	0,08	0,49	0,62	0,072		
	$p_{к}$	0,000	0,32	0,84	0,11		
	2 ч плавания	0,38±0,02					
	$p_{ф}$	0,24					
	$p_{к}$	0,62					

1	2	3	4	5	6	7
5 ч плавания	0,37±0,01	1,85±0,09	0,58±0,02	0,39±0,04	1,9	2,0
рф	0,32	0,84	1,0	0,32		
рк	0,10	0,000	0,12	0,61		
Пиридрол						
В покое	0,34±0,01	1,82±0,05	0,63±0,05	0,42±0,02	1,7	1,9
рк	0,001	0,62	1,0	0,49		
15 мин плавания	0,31±0,01	1,28±0,10	0,67±0,06	0,38±0,04	1,2	1,1
рф	0,06	0,000	0,62	0,36		
рк	0,48	0,001	0,51	0,19		
5 ч плавания	0,30±0,01	1,30±0,08	0,56±0,03	0,46±0,05	1,2	1,8
рф	0,02	0,000	0,24	0,49		
рк	0,007	0,62	0,32	0,10		

Таблица 21

Влияние родозина и пиридрола на некоторые показатели углеводного обмена (мг%) в мозге крыс при дозированных мышечных нагрузках (средние из 10—15 наблюдений)

	Условия опыта	Сахар	Гликоген	Молочная кислота
Контроль	В покое	41,4±1,5	68,3±1,5	29,8±1,3
	15 мин плавания	63,0±3,4	57,9±1,1	36,6±1,9
	$p_ф$	0,000	0,000	0,007
	2 ч плавания	51,2±3,2	59,3±2,9	31,7±2,0
	$p_ф$	0,005	0,005	0,42
	5 ч плавания	57,9±2,2	48,2±2,4	37,0±1,7
	$p_ф$	0,000	0,000	0,001
Родозин	В покое	55,1±3,5	71,0±2,6	29,7±2,4
	$p_к$	0,001	0,36	1,0
	15 мин плавания	71,0±4,2	69,4±2,7	35,2±1,8
	$p_ф$	0,002	0,69	0,087
	$p_к$	0,14	0,000	0,62
	2 ч плавания	72,0±3,5	71,0±3,2	32,6±1,6
	$p_ф$	0,003	1,0	0,32
	$p_к$	0,000	0,007	0,76
	5 ч плавания	65,0±2,8	64,8±3,9	33,5±2,3
	$p_ф$	0,05	0,19	0,27
	$p_к$	0,06	0,001	0,24
Пиридрол	В покое	71,5±4,4	69,7±3,9	34,3±1,4
	$p_к$	0,000	0,76	0,032
	15 мин плавания	79,0±3,1	61,6±3,4	37,6±2,3
	$p_ф$	0,17	0,12	0,23
	$p_к$	0,002	0,32	0,76
	5 ч плавания	57,8±2,4	50,5±2,7	43,8±2,9
	$p_ф$	0,007	0,000	0,003
	$p_к$	0,76	0,55	0,005

жание гликогена (на 30%) и возрастает концентрация молочной кислоты (на 27%).

В митохондриях, выделенных из мозга крыс, плававших 5 ч, наблюдается отчетливое разобщение процессов окисления и фосфорилирования (табл. 22), снижение активности НАД·H_2-оксидазной и цитохромной систем. Уменьшение отношения Р/О за счет снижения

Влияние родозина и пиридрола на процессы окислительного длительной мышечной работе

Условия опыта		Глютаминовая+яблочная кислоты ΔP, мкА/мг белка	Глютаминовая+яблочная кислоты Δ0, мкА/мг белка	Р/0
Контроль	В покое	2,02±0,29	1,02±0,11	1,94±0,08
	5 ч плавания	1,02±0,12	0,93±0,04	1,09±0,11
	$p_ф$	0,004	0,43	0,000
Родозин	В покое	1,85±0,24	1,02±0,07	1,81±0,17
	$p_к$	0,69	1,0	0,50
	5 ч плавания	2,03±0,21	1,13±0,10	1,83±0,06
	$p_ф$	0,56	0,38	0,92
	$p_к$	0,000	0,10	0,001
Пиридрол	В покое	2,23±0,36	1,20±0,09	1 79±0,14
	$p_к$	0,69	0,26	0,39
	5 ч плавания	1,18±0,14	1,18±0,21	1,01±0,10
	$p_ф$	0,022	0,59	0,001
	$p_к$	0,39	0,26	0,56

этерификации неорганического фосфата происходит как при использовании в качестве субстрата окисления смеси глютаминовой и яблочной кислот, так и янтарной кислоты. Этот эффект, по-видимому, обусловлен повышением проницаемости мембран митохондрий для различных ионов, так как сопровождается снижением оптической плотности взвеси митохондрий. Нарушение транспорта ионов через митохондриальную мембрану, очевидно, приводит к изменению ионного гомеостаза в

клетках, в результате чего нарушается регуляция внутриклеточного метаболизма [Евтодиенко Ю. В., 1979].

Цитохимическое исследование окислительных ферментов в нейронах всех слоев коры и подкорковых ядер позволило выявить высокую активность сукцинатдегидрогеназы и цитохромной системы, особенно во II, III и IV слоях. При утомлении активность сукцинатдегидро-

Таблица 22

фосфорилирования в митохондриях головного мозга крыс при (средние из 5—6 определений)

Янтарная кислота			Оптическая плотность взвеси митохондрий, ΔΣ/мг белка
ΔP	Δ0	P/O	
мкА/мг белка			
1,58±0,12	1,00±0,09	1,59±0,14	0,430±0,02
1,09±0,04	0,94±0,10	1,17±0,10	0,340±0,03
0,001	0,69	0,037	0,031
1,52±0,14	0,93±0,18	1,71±0,10	0,470±0,02
0,77	0,77	0,50	0,20
1,80±0,10	1,01±0,08	1,79±0,09	0,420±0,02
0,14	0,69	0,56	0,10
0,000	0,62	0,001	0,052
1,99±0,19	1,24±0,06	1,60±0,14	0,460±0,04
0,10	0,052	0,62	0,50
0,91±0,08	1,07±0,08	0,84±0,06	0,360±0,02
0,000	0,12	0,001	0,052
0,073	0,34	0,02	0,56

геназы и цитохромной системы в нейронах коры снижается, оставаясь почти нормальной в подкорковых образованиях.

При окраске срезов мозга толуидиновым синим по Нисслю в части пирамидных клеток коры имеет место умеренный хроматолиз. Исчезновение нисслевской субстанции наиболее выражено около ядер, а в части клеток—и в местах отхождения дендритов. Картины, очень близкие описанным выше, но касающиеся характера

распределения РНК в нейронах, наблюдаются в коре при окраске препаратов метиленовым зеленым—пиронином по Браше.

Родозин способствует сохранению энергетического потенциала мозга: содержание КФ, адениловых нуклеотидов и гликогена после 5 ч плавания сохраняется в пределах исходного фона. Стабилизация фосфатных макроэргов в мозге (как и в скелетных мышцах) под влиянием родозина, очевидно, обусловлена интенсификацией их окислительного ресинтеза. Действительно, родозин улучшает сопряжение транспорта электронов и трансформации энергии в макроэргические фосфатные соединения при использовании в качестве субстратов окисления α-кетоглютаровой кислоты, смеси глютаминовой и яблочной кислот, а также янтарной кислоты: потребление кислорода митохондриями и этерификация минерального фосфата остаются в пределах исходного фона. Как и в скелетных мышцах, к концу работы оптическая плотность взвеси митохондрий мозга животных, получавших родозин, не отличается от нормы, тогда как в контрольной группе она достоверно ниже.

Очевидно, действие родозина на энергетический метаболизм мозга проявляется в лучшем сохранении структурной целостности митохондриальных мембран, более выраженном сопряжении процессов окисления и фосфорилирования, следствием чего является сохранение высокого энергетического потенциала мозга. Указанный эффект действия препарата способствует лучшему функционированию ЦНС, что, несомненно, приводит к повышению работоспособности организма.

Заслуживают внимания эксперименты Т. А. Ревиной, которой удалось показать, что салидрозид in vitro повышает сопряженность процессов окислительного фосфорилирования в набухших митохондриях из ткани мозга животных, плававших 5 ч. Однако это действие салидрозида проявляется лишь при использовании его в дозе, значительно превосходящей физиологическую (2 мг/кг).

Исходя из имеющихся экспериментальных данных (см. гл. VII), можно предположить, что эффект «срочной адаптации», возникающий в организме при введении препаратов родиолы, опосредован через ЦНС (хотя нельзя исключить и прямого их влияния на регуляторные механизмы клетки).

В пользу этого предположения свидетельствуют также результаты исследования нашей сотрудницы Л. Л. Фисановой влияния родозина на содержание катехоламинов в мозге крыс (по методу Матлиной Э. Ш. и Рахмановой Т. Б., 1967) при дозированной нагрузке. После 5 ч плавания выявлено существенное снижение содержания в мозге норадреналина [с $(0{,}49 \pm 0{,}008)$ до $(0{,}36 \pm 0{,}006)$ мкг/г] и дофамина [с $(3{,}9 \pm 0{,}05)$ до $(3{,}0 \pm 0{,}05)$ мкг/г)]. Концентрации адреналина и ДОФА существенно не изменились. Введение животным перед плаванием родозина препятствовало изменению содержания катехоламинов в мозге.

В противоположность родозину пиридрол не оказывает положительного влияния на энергетический обмен мозга при длительной мышечной работе. Как и в контрольной группе, у крыс, получавших перед плаванием препарат, снижается содержание в мозге гликогена, АТФ и особенно КФ (в большей степени, чем в контроле; $p < 0{,}05$), а также отношение действующих масс аденилаткиназы. Значительно возрастают концентрация лактата и активность гексокиназы, что указывает на усиление процессов гликолиза. Наблюдается существенное снижение интенсивности дыхательного фосфорилирования и оптической плотности взвеси митохондрий. Убыль минерального фосфата при окислении смеси глютаминовой и яблочной кислот происходит в такой же степени, как и в контроле, а при окислении янтарной кислоты — даже в большей.

Препарат не препятствует угнетению активности исследованных окислительных ферментных систем, что находит подтверждение и при цитохимическом анализе: во всех слоях коры значительно снижена активность сукцинатдегидрогеназы и цитохромной системы. При окраске срезов толуидиновым синим по Нисслю в подавляющем большинстве нейронов коры имеют место различные формы хроматолиза, начиная от центрального и кончая тотальным (в части клеток ганглиозного слоя). В значительной степени нарушен также характер распределения РНК в цитоплазме описываемых клеток и резко снижена ее концентрация.

Таким образом, пиридрол при длительной интенсивной мышечной нагрузке усугубляет нарушение окислительного обмена мозга и способствует уменьшению генерации фосфатных макроэргов, что, очевидно, ухудшает снабжение ткани мозга энергией. По-видимому, в

результате снижения эффективности дыхательного фосфорилирования происходит отмеченная выше компенсаторная активация гликолиза, направленная на покрытие энергетических потребностей мозга.

В опытах in vitro пиридрол в конечной концентрации 1 : 20 000 не влияет на изучаемые показатели окислительного обмена. Это дает основание полагать, что действие его на энергетический обмен мозга носит опосредованный характер. По-видимому, вызываемые пиридролом повышение работоспособности и устранение явлений утомления обусловлены ослаблением активного тормозного процесса в центральной нервной системе, препятствующего истощению энергетических ресурсов мозга.

Резюмируя представленный материал, мы полагаем, что имеется принципиальное различие в действии пиридрола и родозина на энергетическое обеспечение длительной мышечной деятельности, приводящей к утомлению. Пиридрол, повышая работоспособность, одновременно истощает энергетические резервы организма, в частности скелетных мышц и мозга. Родозин, напротив, нормализует обменные процессы, способствуя более экономному расходованию энергетических ресурсов и быстрому их ресинтезу, по-видимому, вследствие стабилизации ультраструктуры митохондрий. Улучшение энергетического обмена мышц и мозга под влиянием этого препарата, очевидно, обусловлено активацией окислительных процессов, сопряженных с фосфорилированием, более ранним использованием в качестве субстратов окисления не только углеводов, но и липидов. Определенное значение имеет также усиление кровоснабжения мышц и особенно мозга, обеспечивающее повышенную доставку кислорода к этим тканям.

Влияние родозина на азотистый обмен при дозированной мышечной нагрузке

Мышечная деятельность сопровождается общей интенсификацией азотистого обмена, которая проявляется преимущественно в активации тканевых протеиназ и повышении уровня небелкового азота, в основном за счет аминного азота аминокислот и пептидов, и аммиака [Рогозкин В. А., Яковлев Н. Н., 1960]. Установлена тесная зависимость азотистого обмена от состояния

Таблица 23

Влияние родозина на некоторые показатели азотистого обмена (мМ/г) скелетных мышц крыс при дозированных мышечных нагрузках (средние из 10—14 наблюдений) [Бахарева Г. И., 1968]

	Условия опыта	Общий азот	Остаточный азот	Аминный азот (×10⁻²)	Аммиак (×10⁻³)	Глютамин (×10⁻³)	Протеолиз (×10⁻²)
Контроль	В покое	2,21±0,02	0,15±0,01	3,7±0,07	1,5±0,07	4,4±0,15	4,94±0,26
	15 мин плавания	1,87±0,02	0,17±0,01	4,89±0,18	4,7±0,14	2,86±0,09	7,14±0,15
	$p_ф$	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	5 ч плавания	2,1±0,03	0,17±0,01	5,19±0,01	5,3±0,14	3,57±0,17	6,47±0,12
	$p_ф$	0,026	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Родозин	В покое	2,20±0,01	0,14±0,01	3,75±0,19	1,43±0,11	4,50±0,16	4,64±0,17
	$p_к$	0,84	0,20	0,52	0,62	0,76	0,32
	15 мин плавания	2,08±0,02	0,16±0,01	4,26±0,11	3,43±0,16	3,57±0.07	6,19±0,28
	$p_ф$	0,001	0,000	0,021	0,000	0,000	0,000
	$p_к$	0,000	0,000	0,007	0,000	0,000	0,001
	5 ч плавания	2,17±0,02	0,15±0,01	4,33±0,07	3,21±0,09	4,34±0,13	4,47±0,1
	$p_к$	0,11	0,000	0,011	0,000	0,54	0,52
	$p_ф$	0,17	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000

баланса макроэргов, так как на пути превращения азотистых веществ в организме в анаболической и катаболической фазах имеется большое число эндергонических звеньев, связанных с затратой энергии [Браунштейн А. Е., 1955, 1960; Лестровая Н. Н., 1958].

Поскольку препараты родиолы способствуют лучшему сохранению энергетического потенциала организма, представляло интерес изучить их влияние на состояние азотистого обмена при дозированной мышечной работе. Соответствующие исследования [Бахарева Г. И., 1968], выполненные на крысах, подвергнутых воздействию физической нагрузки различной длительности (плавание в течение 15 мин и 5 ч), показали, что на фоне действия родозина интенсификация азотистого обмена (как следствие мышечной работы) выражена в меньшей степени, чем у животных контрольной группы (табл. 23). Так, при кратковременной интенсивной мышечной нагрузке, которая характеризуется наиболее значительными изменениями азотистого обмена, родозин препятствует: снижению уровня общего азота и азота глютамина, увеличению остаточного, аминного азота, азота аммиака и протеолитической активности мышц.

Длительная мышечная нагрузка (плавание в течение 5 ч) после предварительного введения родозина протекает при менее выраженном, чем в контроле, увеличении содержания остаточного, аминного азота, азота аммиака мышц и меньшей активации глютаминазы, аденозиндезаминазы, 5-нуклеотидазы; общий азот и азот глютамина мышц достигают исходных величин.

Влияние препаратов родиолы и пиридрола на процессы восстановления пластического обмена при истощающей физической нагрузке

Изучение влияния препаратов родиолы на мышечную работоспособность при выполнении нагрузок различной интенсивности и длительности и анализ происходящих при этом изменений энергетического обмена указывают на определенную корреляцию между эффективностью препаратов и характером нагрузки. Наиболее четкий положительный результат наблюдается при длительных физических нагрузках, вызывающих утомление: повышается работоспособность в результате оп-

тимизации энергетического метаболизма и укорачивается восстановительный период.

Известно, что систематическая мышечная работа до полного утомления неизбежно приводит к функциональному и структурному истощению организма и снижению его работоспособности. В тканях преобладают процессы распада и деструкции, усиливаемые лизосомальными ферментами, которые активируются и выходят в цитоплазму под влиянием образующихся гидроперекисей липидов [Меерсон Ф. З., 1973, 1981]. Мышечная деятельность в этих условиях сопровождается глубоким нарушением окислительных процессов в мышце — частичным разобщением дыхания и фосфорилирования, резким падением активности ряда окислительных ферментных систем митохондрий, вторичной вспышкой анаэробных процессов. Баланс макроэргов резко нарушен, и вследствие преобладания расщепления АТФ над ее ресинтезом наблюдается снижение содержания АТФ. Можно полагать, что сдвиги в энергетическом обмене при истощающей мышечной нагрузке являются причиной угнетения процесса аминоацилирования тРНК и дестабилизации полисом с высвобождением высокополимерных РНК.

Восстановление нарушенного равновесия обменных процессов после прекращения истощающей работы протекает крайне замедленно и с малой интенсивностью. Это относится в первую очередь к энергетическим ресурсам и является немаловажным обстоятельством, поскольку состояние энергетики мышечной ткани отражается на скорости процессов ресинтеза различных ферментативных и структурных белков, разрушенных в период интенсивного функционирования клеточных структур мышц [Яковлев Н. Н., 1964; Меерсон Ф. З., 1967, 1968]. Именно в период восстановления в клетках происходит наиболее выраженная активация генетического аппарата, обеспечивающая синтез белков, которые обусловливают развитие адаптации организма к физическим нагрузкам [Меерсон Ф. З., 1981].

Биохимическая перестройка, начавшаяся во время работы, получает окончательное завершение лишь в период отдыха [Виноградов М. И., 1941, 1955, 1966]. Метаболизм клетки нормализуется. В цитоплазме начинает преобладать содержание аминоацилированных тРНК и высокополимерных РНК в составе белоксинте-

зирующих структур, следствием чего является активация РНК- и белоксинтезирующих реакций.

Эффективность восстановительных процессов и организме всецело определяется продолжительностью и характером мышечной деятельности. Н. Н. Яковлевым (1963 а, б) было установлено, что после скоростных упражнений процессы реституции протекают значительно быстрее, чем после длительной мышечной работы (на выносливость), и, соответственно, фаза восстановления в последнем случае более продолжительна. При физиологических нагрузках, не приводящих к глубокому утомлению или истощению, в период отдыха после работы процессы ресинтеза приобретают явный перевес и происходит не только восстановление затраченного, но и сверхвосстановление. Эта закономерность, известная как закон суперкомпенсации, стала предметом исследований И. П. Павлова, Г. В. Фольберта и их учеников, установивших, что охранительное торможение, заложенное в самой нервной клетке и возникающее задолго до истощения, не только ограждает нервную клетку от функционального разрушения, но и стимулирует восстановительные процессы в ней. Утомление и связанные с ним биохимические и функциональные изменения создают предпосылки для процессов восстановления и дальнейшего повышения работоспособности организма [Фольборт Г. В., 1962].

По окончании работы наблюдаются фазовые изменения работоспособности и состояния различных систем организма [Волков В. М., 1977]. В мышце вначале происходит восстановление энергетических и пластических ресурсов до уровня, превосходящего исходный, и лишь затем — возвращение к норме [Завьялов В. И., 1960; Меньших Ю. Ю., 1960]. Наличие фазовых состояний во время отдыха показано в отношении молочной кислоты [Рогозкин В. А., Моржевиков Н. В., 1961], гликогена [Ямпольская Л. И., 1950], креатинфосфата, мышечных белков, активности АТФ-азы, лактатдегидрогеназы и изоцитратдегидрогеназы [Карпухина Ю. Л., 1955; Чаговец Н. Р., 1957, 1959а, б, 1962; Žak R. et al., 1957]. При этом белковый обмен характеризуется в восстановительный период после мышечной работы одновременным усилением двух противоположных процессов — синтеза и деградации белка [Литвинова В. Н., Рогозкин В. А., 1970; Millward D. et al., 1982].

Таким образом, в настоящее время общепринятым является представление о трех кардинальных состояниях организма—покое, деятельности и отдыхе. Первое характеризуется равновесием между функциональным и пластическим метаболизмом, второе — превалированием функционального и некоторым угнетением пластического обмена, третье—превалированием пластического обмена. В основе же этих соотношений лежит в конечном итоге конкуренция за пути использования АТФ. Состояние отдыха принципиально отлично от состояния покоя. Именно в период отдыха происходит суперкомпенсация энергетического потенциала организма, в частности содержания гликогена в мышцах и печени, а также эффективности продукции АТФ в митохондриях [Чаговец Н. Р., 1976], усиление синтеза структурных и энзиматических белков, повышение ферментативной активности тканей и совершенствование регуляторных механизмов.

Повторная физическая работа, выполненная после отдыха, недостаточного для полного восстановления нарушенных обменных процессов, вызывает дальнейшее углубление функционального истощения [Фольборт Г. В., 1941; Лейник М. В., 1951]. Эти данные побудили нас совместно с Л. В. Адамчук (1969а, б, в, 1971, 1982) исследовать влияние препаратов родиолы и пиридрола на некоторые показатели нуклеинового, белкового и энергетического обмена в скелетных мышцах крыс в период отдыха после истощающей физической нагрузки.

Животные контрольной группы плавали в течение 6 дней (2 раза в день до утомления с перерывом между плаваниями в 30 мин) при температуре воды в аквариуме 28—32° С. Утомление определяли по их общей реакции(тяжелое дыхание, нежелание цепляться за протянутые предметы, вялость, малая подвижность). Поскольку крысы данной массы способны плавать без перерыва 10—14 ч, для ускорения развития утомления к хвосту привязывали груз, составляющий 7% массы животного. В этих условиях утомление крыс в первый день наступало через 2—4, реже через 5 ч, и в последний, 6-й день—через 20—50 мин. К этому сроку у подопытных животных наблюдалось закономерное снижение массы тела, значительная инволюция тимуса (на 33%), селезенки (на 14%) и надпочечников (на 15%), а также появление трофических язв и кровоизлияний в

слизистой желудка, что характеризует фазу истощения организма при воздействии на него неблагоприятных факторов внешней среды [Selye H., 1960].

Введение препаратов производилось подкожно ежедневно в течение 6 дней непосредственно перед плаванием в следующих дозах: родозин — 1 мл/кг, п-тирозол—5 мг/кг, салидрозид—20 мг/кг, пиридрол—1 мг/кг. Крысам контрольной группы инъецировали соответствующий объем дистиллированной воды.

В мышцах нижних конечностей определяли активность цитоплазматических аминоацил-тРНК-синтетаз [Гвоздев В. А., 1960], катализирующих первые этапы биосинтеза белка и протеолитических ферментов [Розкин В. А., 1959], содержание остаточного азота, общего белка (пересчетом разницы между общим и остаточным азотом), РНК и ДНК [Цанев Р. Г. и Марков Г. Г., 1960], АТФ, АДФ и АМФ, количество свободных аминокислот (методом распределительной хроматографии на бумаге).

Как видно из табл. 24, через сутки после окончания систематической мышечной деятельности до состояния утомления наблюдается глубокое истощение белковых ресурсов мышечной ткани: содержание общего белка снижено по сравнению с нормой на 21,3%, с одновременным усилением протеолиза на 77,6%. Изменения активности аминоацил-тРНК-синтетаз несущественны по сравнению с исходными величинами. Очевидно, ферментные системы, ответственные за ресинтез белковых молекул, в том числе аминоацил-тРНК-синтетазы, даже за сутки отдыха не в состоянии восстановить изношенные в период интенсивного функционирования белковые структуры мышц.

Пиридрол в дозе 1 мг/кг не влияет на активность аминоацил-тРНК-синтетаз. Однако препарат значительно тормозит активность катепсинов, особенно процессы ресинтеза белка; в результате количество мышечных белков снижается в большей степени (на 25,2%), чем в условиях истощения, наступающего при утомительной физической работе. Очевидно, эти изменения вызваны необратимым процессом деструкции и распада белковых структур, который продолжается и в период отдыха после работы.

При введении препаратов родиолы происходит более выраженное, чем в контрольной группе, усиление протеолитической активности мышц, которое по срав-

Таблица 24

Активность аминоацил-тРНК-синтетаз, протеолиз, содержание общего белка ДНК и РНК в мышцах крыс через сутки отдыха после истощающей физической работы на фоне введения препаратов родиолы и пиридрола (средние из 10—22 опытов)

Условия опыта	Аминоацил-тРНК-синтетаза*	Протеолиз, мМ/гN ($\times 10^{-2}$)	Общий белок, мг/г	ДНК, мг/г	РНК, мг/г
1. Покой	0,04±0,005	5,2±0,29	202±7	0,6±0,03	4,4±0,15
2. Истощающая физическая работа	0,04±0,006 $p_{1-2}=0{,}52$	9,3±0,41 $p_{1-2}=0{,}000$	159±4 $p_{1-2}=0{,}000$	0,5±0,04 $p_{2-1}=0{,}34$	3,5±0,13 $p_{2-1}=0{,}001$
3. Работа+родозин	0,13±0,009 $p_{3-2}=0{,}000$	10,5±0,64 $p_{3-2}=0{,}092$	303±9 $p_{3-2}=0{,}000$	0,7±0,08 $p_{3-2}=0{,}15$	6,1±0,13 $p_{3-2}=0{,}000$
4. Работа+салидрозид	0,08±0,009 $p_{4-2}=0{,}001$	12,6±0,73 $p_{4-2}=0{,}001$	319±25 $p_{4-2}=0{,}0000$	0,7±0,16 $p_{4-2}=0{,}38$	5,4±0,16 $p_{4-2}=0{,}000$
5. Работа+п-тирозол	0,10±0,010 $p_{5-2}=0{,}000$	12,9±0,96 $p_{5-2}=0{,}004$	267±9 $p_{5-2}=0{,}000$	0,6±0,07 $p_{5-2}=0{,}62$	5,3±0,31 $p_{5-2}=0{,}000$
6. Работа+пиридрол	0,03±0,006 $p_{6-2}=0{,}56$	4,4±1,01 $p_{6-2}=0{,}000$	119±7 $p_{6-2}=0{,}000$	0,7±0,14 $p_{6-2}=0{,}38$	3,4±0,40 $p_{6-2}=0{,}76$

* В мкМ гидроксаматов/мг белка·ч.

нению с фоновыми данными составляет 201,5% для родозина, 242,2% — для салидрозида и 247,4% — для п-тирозола. Тем не менее баланс белкового обмена сдвинут в сторону процессов ресинтеза, что приводит к суперкомпенсации мышечных белков (на 32,1—57,9%). Параллельно наблюдается значительная активация аминоацил-тРНК-синтетаз (в 2—3 раза).

Корреляция между содержанием мышечных белков и активностью протеиназ оказывается существенной: r для родозина, салидрозида и п-тирозола соответственно равен +0,76; +0,92 и +0,86 при p<0,01—0,001. Отмеченный феномен сверхвосстановления белкового дефицита на фоне усиленного протеолиза, вероятно, можно объяснить, исходя из принципа отрицательной обратной связи между генетическим аппаратом и физиологической функцией клетки [Меерсон Ф. З., 1967, 1968]: усиление функции стимулирует распад белковых структур клетки и накопление продуктов их распада (пептиды и аминокислоты), которые, выполняя роль метаболитов-эффекторов, инактивируют репрессоры и стимулируют деятельность генетического аппарата, а тем самым синтез белка и нуклеиновых кислот [Белкин Р. И., 1947; [Fraser D., Mahler H., 1958; Полежаев Л. В. и соавт., 1962; Byfield J., Scherbaum O., 1968].

Проявление принципа обратной связи между генетическим аппаратом и функцией в условиях введения препаратов родиолы выражается также усилением накопления в мышцах нуклеиновых кислот, в первую очередь РНК, вследствие индуцирующего влияния метаболитов изнашивания. Количество мышечных РНК, значительно пониженное в результате утомительной физической работы (на 21,2%), при введении родозина, салидрозида и п-тирозола не только нормализуется, но и превышает значение исходных величин (соответственно на 36,7; 21,1 и 18,2%), что коррелирует с повышением уровня белков мышц (r=+0,85; +0,62 и +0,89 при p<0,02—0,001).

Увеличение содержания в ткани нуклеиновых кислот может отражать как интенсификацию синтеза, так и резкое замедление их расходования. Однако в рассматриваемом случае оно указывает на активацию анаболических процессов, поскольку наблюдается на фоне усиления протеосинтеза, в ходе которого происходит разрушение информационной, рибосомальной и транспортной РНК. Для успешного протекания белко-

вого синтеза на всех ступенях необходимо постоянное возобновление РНК взамен разрушенных, интенсивный их ресинтез, при этом тем больший, чем напряженнее идет синтез белковых молекул.

Инъекция пиридрола сопровождается снижением количества РНК до величин, характерных для контрольной группы (истощающая физическая работа). Это соответствующим образом отражается на течении процессов белкового синтеза в восстановительный период. Судя по отношению РНК/ДНК, синтез РНК при введении пиридрола протекает крайне замедленно.

Содержание ДНК в мышечной ткани существенно не меняется как при истощающей физической нагрузке, так и на фоне дополнительного введения исследуемых препаратов. Можно предположить, что этот показатель или совсем не меняется в условиях наших экспериментов, или уровень ДНК восстанавливается в течение суток после окончания работы. Коэффициент РНК/ДНК мало отражает количественные изменения нуклеиновых кислот, происходящие в тканях, так как на его величину влияют статистически недостоверные колебания содержания ДНК.

Известно, что для благоприятного течения эндергонических процессов биосинтеза белков и нуклеиновых кислот необходим непрерывный приток энергии в форме АТФ. Поскольку запасы АТФ в мышцах невелики, в период работы их энергетическая мощность используется главным образом для функциональных целей, обеспечивая все возрастающие энергетические затраты. Снижение или прекращение функциональной активности (мышечной деятельности) сразу же уменьшает расходование АТФ, и концентрация его в клетках возрастает. Это приводит к сокращению митохондриальных мембран и существенному повышению степени сопряженности дыхания и фосфорилирования. В этих условиях генерирование АТФ увеличивается как за счет легко окисляемых субстратов, накапливающихся во время мышечной деятельности (лактат, пируват, сукцинат), так и в результате интенсивного окисления липидов и свободных жирных кислот, являющихся основными источниками энергии в процессе реституции и дающими наибольший выход энергии, аккумулируемой в форме АТФ [Яковлев Н. Н., 1970]. Ресинтез АТФ в период отдыха является необходимым условием энер-

гетического обеспечения интенсификации пластических процессов.

Наши данные (табл. 25) показывают, что в мышцах крыс, отдыхавших сутки после окончания истощающей мышечной деятельности, процессы ресинтеза АТФ протекают более интенсивно, чем у интактных животных, о чем можно судить по увеличенному коэффициенту АТФ/АДФ. Однако содержание АТФ остается пониженным, по-видимому, в силу того, что он интенсивно расходуется на восстановительные процессы в мышечной ткани, а также потому, что замедлены процессы реаминирования адениловой системы, на что указывает более низкий, чем в покое, уровень этой системы. Не исключено также, что инозинмонофосфат, образовавшийся в условиях истощающей мышечной работы путем дезаминирования адениловой кислоты, подвергается дальнейшему расщеплению и выводится из обмена макроэргов, уменьшая тем самым мощность адениловой системы.

Энергетическия обеспеченность мышц в восстановительный период, сниженная после истощающей физической нагрузки, значительно улучшается на фоне применения препаратов родиолы. Содержание АТФ и суммарное содержание АТФ, АДФ и АМФ, характеризующее общую емкость адениловой системы, повышаются не только по сравнению с контролем (истощение), но и по сравнению с фоновыми величинами. Уровень АДФ достоверно повышен лишь в опытах с п-тирозолом, тогда как интенсивность ресинтеза, судя по коэффициенту АТФ/АДФ, оказывается высокой только в условиях применения родозина и салидрозида.

Таким образом, курсовое введение родозина, салидрозида и п-тирозола (ежедневно в течение 6 дней непосредственно перед плаванием) благоприятно сказывается на процессах реституции пластического обмена после прекращения истощающей мышечной деятельности. В этих условиях происходит активация аминоацил-тРНК-синтетаз (в 2—3 раза выше нормы)—ферментной системы, катализирующей первые этапы биосинтеза белка; повышение содержания РНК, интенсификация ресинтеза АТФ. Все это, вместе взятое, приводит к суперкомпенсации мышечных белков, несмотря на значительный их распад.

Введение пиридрола вызывает снижение уровня АТФ до значений, характерных для животных контро-

Таблица 25

Содержание адениловой системы и ее компонентов в мышцах крыс через сутки отдыха после истощающей физической работы на фоне введения препаратов родиолы и пиридрола, мкМ/г (средние из 6—12 опытов)

Условия опыта	АТФ	АДФ	АМФ	Адениловая система	АТФ/АДФ
1. Покой	4,46±0,10	0,87±0,06	0,44±0,07	5,77±0,15	5,1
2. Истощающая физическая работа	3,97±0,17 p_{2-1}=0,024	0,70±0,02 p_{2-1}=0,023	0,46±0,05 p_{2-1}=0,84	5,13±0,22 p_{2-1}=0,32	5,7
3. Работа+родозин	5,17±0,12 p_{3-2}=0,000	0,73±0,08 p_{3-2}=0,69	0,59±0,04 p_{3-2}=0,032	6,49±0,19 p_{3-2}=0,021	7,1
4. Работа+салидрозид	4,89±0,06 p_{4-2}=0,000	0,61±0,06 p_{4-2}=0,38	0,56±0,03 p_{4-2}=0,12	6,06±0,12 p_{4-2}=0,002	8,0
5. Работа+п-тирозол	5,21±0,26 p_{5-2}=0,002	0,86±0,08 p_{5-2}=0,081	0,42±0,15 p_{5-2}=0,75	6,59±0,37 p_{5-2}=0,005	6,0
6. Работа+пиридрол	3,38±0,23 p_{6-2}=0,072	0,78±0,18 p_{6-2}=0,62	0,31±0,08 p_{6-2}=0,12	4,30±0,27 p_{6-2}=0,034	4,3

льной группы, при этом ресинтез АТФ происходит медленнее, чем в контрольной группе. Следовательно, пиридрол вызывает стойкое нарушение пластичного обмена—распад белковых сократительных, энергообразующих и других структур миофибрилл, что проявляется в продолжающемся даже через сутки отдыха снижении содержания мышечных белков и рибонуклеиновых кислот. Подобная ситуация усугубляется, а возможно, и складывается вследствие того, что ресинтез АТФ происходит крайне медленно и не в состоянии удовлетворить возросшие в период реституции потребности пластического обмена. В свою очередь, снижение ресинтеза АТФ, вполне вероятно, обусловлено нарушением структуры митохондрий, сходным с тем, что наблюдается при утомлении. Отрицательный эффект инъекции пиридрола на состояние пластического и энергетического обмена в мышечной ткани при четко выраженном стимулировании работоспособности, по-видимому, отчасти можно объяснить свойством пиридрола активировать адренэргические механизмы срочной мобилизации энергетических и других ресурсов организма [Утевский А. М., 1966].

Общеизвестно значение концентрации свободных аминокислот в тканях для процессов протеосинтеза. Преобладающими компонентами аминокислотного фонда животных тканей является глутаминовая и аспарагиновая кислоты, глицин и аланин. Глутаминовая кислота занимает центральное место в азотистом обмене организма. Через нее проходит не менее половины катаболизируемого белкового азота. В наших опытах содержание глутаминовой кислоты в скелетных мышцах изменялось следующим образом (табл. 26). Истощающая физическая работа снижала его более чем вдвое. Введение препаратов родиолы сопровождалось эффектом суперкомпенсации: уровень кислоты становился в среднем на 30% выше, чем в покое, и почти в 3 раза выше, чем в контроле. Инъекция пиридрола вызывала лишь небольшое повышение содержания глутаминовой кислоты (на 20%) по сравнению с контрольной группой.

Резкое снижение концентрации глутаминовой кислоты в условиях истощения, сохраняющееся даже через сутки восстановительного периода, очевидно, объясняется усиленным расходованием ее в цикле Кребса и оттоком из мышечной ткани на фоне замед-

Таблица 26

Содержание свободных аминокислот (мг/г) в мышцах крыс через сутки отдыха после истощающей физической работы на фоне введения препаратов родиолы и пиридрола (средние из 6 опытов)

Условия опыта	Цистеин ($\times 10^{-2}$)	Глутамин	Аспарагин	Гистидин ($\times 10^{-2}$)
1. Покой	5,4±0,6	0,194±0,01	0,26±0,01	7,7±0,9
2. Истощающая физическая работа	4,6±0,4 $p_{2-1}=0,28$	0,092±0,01 $p_{2-1}=0,000$	0,245±0,01 $p_{2-1}=0,48$	2,5±0,1 $p_{2-1}=0,000$
3. Работа+родозин	7,3±0,3 $p_{3-2}=0,001$	0,44±0,03 $p_{3-2}=0,000$	0,224±0,03 $p_{3-2}=0,54$	7,6±0,6 $p_{3-2}=0,000$
4. Работа+салидрозид	7,4±0,4 $p_{4-2}=0,001$	0,46±0,02 $p_{4-2}=0,000$	0,250±0,03 $p_{4-2}=0,58$	7,9±0,4 $p_{4-2}=0,000$
5. Работа+п-тирозол	8,3±0,2 $p_{5-2}=0,000$	0,45±0,04 $p_{5-2}=0,000$	0,279±0,04 $p_{5-2}=0,36$	8,5±0,5 $p_{5-2}=0,000$
6. Работа+пиридрол	4,1±0,3 $p_{6-2}=0,92$	0,040±0,01 $p_{6-2}=0,001$	0,393±0,02 $p_{6-2}=0,001$	2,7±0,2 $p_{6-2}=0,36$

Условия опыта	Аспарагиновая кислота ($\times 10^{-2}$)	Аргинин ($\times 10^{-2}$)	Глутаминовая кислота ($\times 10^{-2}$)	Тирозин ($\times 10^{-2}$)	Лейцин + изолейцин ($\times 10^{-2}$)
1. Покой	26,8±0,7	7,5±0,4	27,3±0,4	6,5±0,3	12,7±0,6
2. Истощающая физическая работа	32,2±0,9 $p_{2-1}=0,000$	4,0±0,2 $p_{2-1}=0,000$	12,1±0,7 $p_{2-1}=0,000$	11,1±0,5 $p_{2-1}=0,000$	11,3±0,7 $p_{2-1}=0,16$
3. Работа + родозин	39,9±4,5 $p_{3-2}=0,12$	23,5±0,7 $p_{3-2}=0,000$	35,3±1,6 $p_{3-2}=0,000$	11,8±0,3 $p_{3-2}=0,37$	16,3±1,2 $p_{3-2}=0,001$
4. Работа + салидрозид	39,5±4,8 $p_{4-2}=0,15$	23,2±0,9 $p_{4-2}=0,000$	34,6±3,6 $p_{4-2}=0,000$	12,0±0,3 $p_{4-2}=0,16$	16,2±0,4 $p_{4-2}=0,000$
5. Работа + п-тирозол	34,2±2,8 $p_{5-2}=0,48$	24,2±0,8 $p_{5-2}=0,000$	35,8±1,7 $p_{5-2}=0,000$	11,4±0,5 $p_{5-2}=0,37$	16,4±0,8 $p_{5-2}=0,001$
6. Работа + пиридрол	16,6±0,2 $p_{6-2}=0,000$	6,0±0,2 $p_{6-2}=0,001$	16,5±0,1 $p_{6-2}=0,001$	3,7±0,1 $p_{6-2}=0,000$	31,6±2,6 $p_{6-2}=0,000$

ления ее синтеза из α-кетоглютаровой кислоты. Недостаток глутамата и нехватка макроэргов в этих условиях также снижают скорость инактивации аммиака и образования глутамина в реакциях прямого амидирования глутаминовой кислоты или переамидирования, требующих присутствия АТФ. Родозин, салидрозид и п-тирозол благотворно влияют на течение энергетического обмена в период отдыха и способствуют интенсификации синтетических процессов. Что касается глутаминовой кислоты и глутамина, это выражается в увеличении их содержания в мышцах, создании значительных запасов глутамата, необходимых для возросших нужд пластического обмена в восстановительный период в фазе суперкомпенсации и ускорении процессов связывания аммиака.

Система аспарагиновая кислота—аспарагин также выполняет защитную функцию в тканях, предохраняя их от образования токсических концентраций аммиака [Иванов И. И., Юрьев В. А., 1961]. Мы наблюдали повышение содержания аспарагиновой кислоты как при истощающей нагрузке, так и на фоне введения родозина, салидрозида и п-тирозола (соответственно на 20,1; 48,8; 47,4 и 27,6%); концентрация аспарагина в этих условиях существенно не изменялась. Инъекция пиридрола вызывала понижение количества аспарагиновой кислоты (на 38%) по сравнению с исходной величиной при одновременном увеличении (на 50%) содержания аспарагина. По-видимому, система аспарагиновая кислота—аспарагин осуществляет аварийный механизм устранения аммиака из мышечной ткани, когда возможности системы глутаминовая кислота — глутамин оказываются недостаточными.

Обращает на себя внимание закономерное повышение уровня цистеина на фоне применения препаратов родиолы, что вполне согласуется с ролью цистеина в качестве активатора протеолиза [Евтихина З. Ф. и соавт., 1963].

Как известно, гистидин подобно дипептидам мышц— ансерину и карнозину — способен повышать работоспособность утомленного нервно-мышечного аппарата [Мешкова Н. П., 1964], аргинин же является для растущих крыс незаменимой аминокислотой [Rose W., 1937]. В этой связи воздействие истощающей физической работы, вызывающее снижение уровня этих аминокислот в мышцах, следует считать неблагоприят-

Таблица 27

Влияние тренировки и препаратов родиолы на мышечную деятельность

Препараты родиолы	Тренировка
Усиление ресинтеза АТФ и КФ	Усиление ресинтеза АТФ и КФ
Увеличение содержания гликогена в мышцах, печени, мозге	Повышение активности ключевых ферментов гликолиза в мышцах — гексокиназы фосфофруктокиназы, пируватдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы
Менее выраженное увеличение содержания молочной и пировиноградной кислот в крови	Менее выраженное увеличение содержания молочной и пировиноградной кислот в крови
Повышение активности окислительных ферментов — НАД · H_2-оксидазной, сукцинатоксидазной и цитохромной систем	Повышение активности окислительных ферментов — каталазы, НАД·H_2-оксидоредуктазы, сукцинатдегидрогеназы, изоцитратдегидрогеназы
Активация протеолитических ферментов	Активация протеолитических ферментов
Активация аминоацил-РНК-синтетаз	Активация аминоацил-РНК-синтетаз
Увеличение содержания мышечных белков	Увеличение содержания белкового азота
Накопление РНК в скелетных мышцах	Накопление РНК в скелетных мышцах
Более ранняя интенсификация липидного обмена — повышение общего количества липидов НЭЖК, фосфолипидов, увеличение йодного числа липидов, повышение липолитической активности	Более ранняя интенсификация липидного обмена — повышение количества липидов, их йодного числа, фосфолипидов, НЭЖК, активация липаз, ферментов окисления и транспорта НЭЖК
Лучшее сохранение структурной целостности митохондриальных мембран	Возрастание устойчивости митохондрий к набуханию, увеличение плотности митохондрий (числа гребней) и содержания в них белка

ным. Препараты родиолы положительно влияют на обмен аргинина и гистидина, способствуя их накоплению (в 3—4 раза большему, чем в контрольной группе).

Увеличение баланса лейцин+изолейцин, по-видимому, можно объяснить, учитывая то обстоятельство, что лейцин является аллостерическим ингибитором дегидрогеназы глутаминовой кислоты, диссоциирующим молекулу фермента на 4 субъединицы, а изолейцин инактивирует L-треониндезаминазу [Бреслер С. Е., 1963].

Таким образом, энергетическая обеспеченность процессов внутриклеточного образования аминокислот и активного транспорта извне при введении родозина, салидрозида и п-тирозола способствует их значительному накоплению, несмотря на интенсивное потребление аминокислот и их амидов в реакциях углеводно-фосфорного и белкового обмена, что создает благоприятные условия для течения энергетических и пластических процессов в фазе суперкомпенсации.

Пиридрол в аналогичных условиях снижает содержание в мышцах белков, РНК, АТФ и некоторых свободных аминокислот: гистидина, глутамина, аспарагиновой кислоты, тирозина.

Суммируя представленный материал по биохимическому механизму стимулирующего действия препаратов родиолы, мы полагаем, что они способствуют лучшей адаптации мышечной ткани к неблагоприятным условиям ее функционирования и вызывают изменения, подобные тем, что возникают в условиях тренировочного режима физической нагрузки.

Для иллюстрации этого положения в табл. 27 сопоставлены биохимические изменения, наблюдаемые при мышечной деятельности, выполняемой тренированными животными [Саратиков А. С., 1974; Яковлев Н. Н., 1974; Виру А. А., 1977; Бобков Ю. Г. и соавт., 1984], и на фоне профилактического введения препаратов родиолы [Адамчук Л. В., 1969; Сальник Б. Ю., 1970].

Глава V

ВЛИЯНИЕ РОДИОЛЫ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ[13]

Для характеристики психостимуляторов значительный интерес представляет изучение влияния их на ЦНС. Соответствующие экспериментальные и клинико-физиологические исследования, выполненные в нашей лаборатории [Саратиков А. С. и соавт., 1965; Марина Т. Ф., 1966, 1968; Калико И. М., Тарасова А. И., 1965, 1966], выявили сходство в действии препаратов родиолы, элеутерококка, женьшеня и левзеи на функциональное состояние головного и спинного мозга.

В хронических опытах на 47 кроликах с вживленными электродами Т. Ф. Марина и Л. П. Алексеева (1968) исследовали влияние экстракта родиолы, родозина и салидрозида на фоновую биоэлектрическую активность сенсомоторной и затылочной областей коры головного мозга, а также на реакцию активации, получаемую в ответ на раздражение седалищного нерва или звуковое раздражение, и усвоение ритма световых мельканий.

Все изученные препараты родиолы оказывали однотипное действие на электроэнцефалограмму (ЭЭГ), которое в значительной мере зависело от состояния фоновой активности коры. В большинстве опытов фоновая электрокортикограмма интактных животных характеризовалась «ритмом покоя» и лишь у некоторых кроликов наблюдалась либо десинхронизация, либо чередование участков десинхронизации с участками «ритма покоя».

Действие родиолы более отчетливо проявлялось при первом типе биоэлектрической активности. Через 15—30 мин после подкожного и через 5—10 мин после внутривенного введения препаратов наступала актива-

[13] Глава написана совместно с Т. Ф. Мариной.

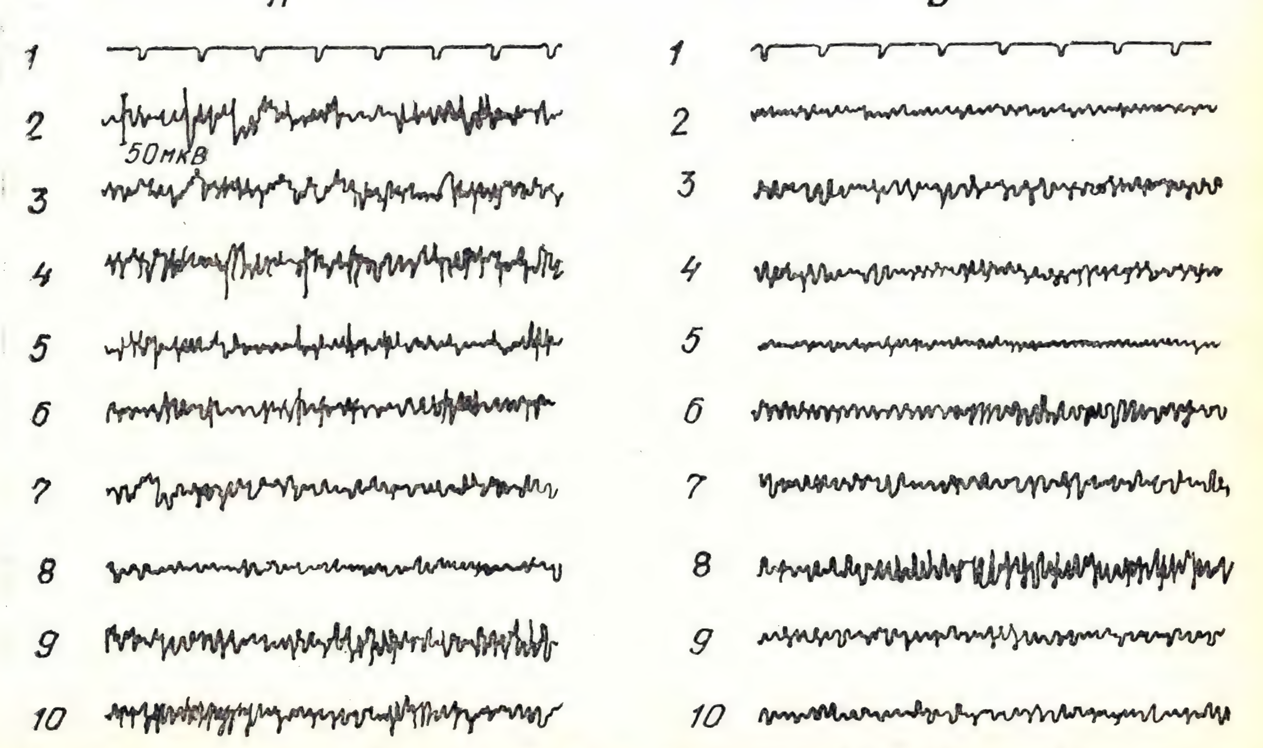


Рис. 17. Влияние салидрозида (4 мг/кг внутривено) на ЭЭГ кролика: А — до введения; Б — через 15 мин после введения препарата. Сверху вниз: *1* — отметка времени; *2*, *3* — сенсомоторная и зрительная области коры; *4* — хвостатое ядро; *5* — миндалина; *6* — ретикулярная формация среднего мозга; *7* — неспецифические ядра таламуса; *8—10* — передний, задний и латеральный гипоталамус

ция ЭЭГ: исчезали высокоамплитудные медленные колебания, сонные веретена; в зрительных областях коры появлялся синхронизированный ритм частотой 5—6 Гц, в сенсомоторных — низкоамплитудная быстрая активность. Аналогичное усиление спонтанной биоэлектрической активности выявлено и в подкорковых структурах — хвостатых ядрах, миндалине, дорсальном гиппокампе, переднем и заднем гипоталамусе, неспецифических ядрах таламуса, ретикулярной формации среднего мозга (рис. 17) [Марина Т. Ф., Алексеева Л. П., 1971]. При этом в большинстве подкорковых структур обнаружен Θ-ритм частотой 5—7 Гц. Полагают, что пейсмекером Θ-ритма являются ядра перегородки, а местом генерализации служит лимбическая система. Очевидно, выраженность этого ритма после введения препаратов родиолы свидетельствует об активации функций лимбической системы. Появление такого ритма является ЭЭГ-показателем максимальной готовности мозга к реагированию на афферентный сигнал [Виноградова О. С., 1975].

Как правило, препараты родиолы вызывали не непрерывную активацию (что характерно для действия фенамина и пиридрола), а чередование участков ЭЭГ -активации с отдельными группами более медленных волн и редуцированных веретен в течение 45—60 мин. У животных с исходным активным фоном действие родозина и салидрозида проявлялось слабее и характеризовалось укорочением или исчезновением участков «ритма покоя» и учащением низкоамплитудной синхронизированной ритмики в зрительных областях коры.

Активирующее действие препаратов родиолы на фоновую биоэлектрическую активность сопровождалось изменениями функциональных проб, свидетельствующими о повышении возбудимости и лабильности нервных клеток головного мозга: усиливалась и удлинялась реакция ЭЭГ-активации в ответ на электро- и фоностимуляцию без сдвига порога раздражения; улучшалась реакция следования ритму световых мельканий, что проявлялось в увеличении индекса усвоения, небольшом расширении диапазона усваиваемых частот, в иррадиации реакции следования на сенсомоторные области коры (рис. 18).

Таким образом, препараты родиолы вызывают превалирование возбудительного процесса в коре головного мозга, повышают возбудимость и лабильность нерв-

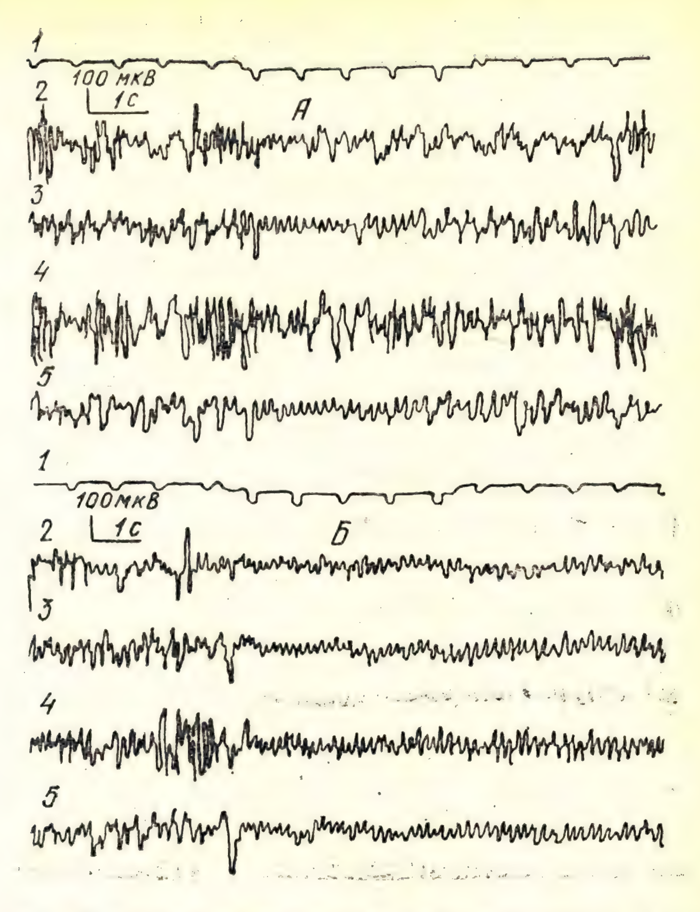


Рис. 18. Влияние салидрозида (4 мг/кг внутривенно) на реакцию активации, вызванную электрическим раздражением седалищного нерва: А — до введения; Б — через 10 мин после введения препарата. Сверху вниз: *1* — отметка времени; *2, 4* — правая и левая сенсомоторные; *3, 5* — правая и левая затылочные области коры

ных клеток. Следует отметить, что наиболее четко указанные изменения ЭЭГ были выражены при введении кроликам 0,2 мл/кг родозина и 2 мг/кг салидрозида. Увеличение дозы родозина до 1—2 мл/кг и салидрозида до 10—20 мг/кг не только не сопровождалось усилением десинхронизирующего эффекта, а влекло за

собой появление медленной активности с уменьшением реакции ЭЭГ-активации в ответ на электро- и фоностимуляцию и ухудшением реакции следования. Подобный сдвиг ЭЭГ-показателей соответствует тормозному состоянию исследуемых структур мозга.

Препараты родиолы не предотвращают и не прерывают депримирующего действия на электрокортикограмму хлоралгидрата (75 мг/кг внутривенно) и барбитала-натрия (100 мг/кг внутривенно), а лишь несколько уменьшают его интенсивность и способствуют более скорой нормализации ЭЭГ. Они уменьшают степень и длительность синхронизирующего действия центрального м-холинолитика бензацина (0,1 мг/кг внутривенно).

Введение салидрозида в боковые желудочки головного мозга вызывало изменения ЭЭГ, аналогичные вышеописанным, при значительно меньших дозах препарата: 0,2—0,4 мг/кг проявляли десинхронизирующий эффект; 0,8—1,0 мг/кг в части опытов вызывали появление медленной высокоамплитудной активности. Это может свидетельствовать о наличии у салидрозида прямого центрального действия.

Для выяснения вопроса, с каким отделом головного мозга связаны ЭЭГ-эффекты родиолы, Т. Ф. Марина (1968) исследовала влияние родозина и салидрозида на биоэлектрическую активность коры головного мозга при различной степени изоляции ее от стволовых структур.

Перерезки мозга кроликов производились на следующих уровнях: между первым и вторым шейными позвонками (препарат «encephale isolé»), тригеминальном (каудальнее задних бугров четверохолмия и тотчас перед выходом тройничных нервов), межколликулярном (между буграми четверохолмия, впереди варолиева моста), премезенцефалическом (впереди передних бугров четверохолмия и тотчас позади мамиллярных тел).

Активирующий эффект препаратов родиолы на ЭКоГ сохранялся на препарате «encephale isolé», исключающем всю периферическую импульсацию, кроме трех пар черепно-мозговых нервов, но выражен был слабее, чем у животных с интактным мозгом: активация фоновой биоэлектрической активности наблюдалась в 57%, усиление ответной реакции на звуковое раздражение — в 50% и улучшение реакции следова-

ния — в 33% опытов. У интактных животных перечисленные изменения ЭКоГ зарегистрированы соответственно в 78; 87 и 100% опытов.

На препарате мозга с тригеминальным сечением, для которого характерна реакция активации, на электрокортикограмме, вследствие разобщения коры с синхронизирующими механизмами каудального отдела ретикулярной формации, отчетливо проявлялся синхронизирующий эффект больших доз родозина (1 мл/кг) и салидрозида (10 мг/кг).

При межколликулярном сечении (cerveau isolé), разобщающем кору с каудальными отделами ретикулярной формации и характеризующемся наличием на электрокортикограмме медленных волн различной амплитуды, чередующихся с веретенами, препараты родиолы либо не оказывали активирующего влияния на биоэлектрическую активность коры, либо способствовали появлению коротких участков Θ-ритма (частотой 4—5 Гц) в теменных и затылочных областях коры, незначительному улучшению реакции следования, наслоению частого ритма на высокоамплитудные медленные волны. Синхронизирующий эффект больших доз проявлялся при этом уровне сечения достаточно отчетливо в виде еще большего замедления ритма колебаний.

Наконец, на препарате мозга с премезенцефалическим сечением, отделяющим весь средний мозг от вышележащих отделов головного мозга, родозин и салидрозид не оказывали влияния на ЭЭГ.

Таким образом, опыты с сечением мозга свидетельствуют, что для проявления активирующего влияния препаратов родиолы на ЭКоГ необходимы два условия: во-первых, сохранение связи каудальных отделов ретикулярной формации с корой головного мозга; во-вторых, наличие афферентной импульсации. Синхронизирующий эффект на ЭКоГ больших доз родозина проявляется как при каудальных, так и при более ростральных сечениях мозгового ствола.

Для выяснения характера действия препаратов золотого корня на функциональное состояние различных отделов головного мозга Т. Ф. Мариной и соавт. (1973, 1981) исследовано влияние родозина и салидрозида на возбудимость некоторых структур мозга в условиях системного и внутримозгового введения. В хронических опытах на 94 ненаркотизированных кроликах регист-

рацию биоэлектрической активности, электростимуляцию структур мозга и подведение к ним препарата осуществляли посредством химиотродов [Бородкин Ю. С. и соавт., 1970], имплантированных в сенсомоторную кору, головку хвостатого ядра, дорсальный гиппокамп, базолатеральные ядра миндалины, передний и задний гипоталамус, интраламинарные ядра таламуса и ретикулярную формацию среднего мозга. Показателями функционального состояния структур мозга служили пороги следующих поведенческих и электрографических реакций, получаемых в ответ на 5-секундную электростимуляцию их с помощью электронного стимулятора ЭСТ-10: для ретикулярной формации среднего мозга — порог и длительность реакции активации; для неспецифической таламокортикальной системы — порог и амплитуда корковых ответов реакции вовлечения; для ядер переднего и заднего гипоталамуса — порог реакций страха и ориентировочно-исследовательского поведения; для сенсомоторной коры, гиппокампа, хвостатого ядра, миндалины — порог и длительность судорожных разрядов последействия (РП).

Внутривенное введение родозина в дозе 0,2 мл/кг, проявляющей мягкое активирующее влияние на спонтанную биоэлектрическую активность головного мозга кроликов, сопровождалось изменением функционального состояния структур ретикулоталамокортикальной системы и гипоталамуса. Не изменялся порог, но на 50% увеличивалась длительность реакции активации в ответ на раздражение мезенцефалической ретикулярной формации (0,5 мс, 250 имп/с). Появлялась тенденция к повышению порога реакции вовлечения, регистрируемой во фронтальной коре при раздражении интраламинарных ядер таламуса (0,5—1 мс, 6—10 имп/с). Не нарушался процесс торможения в коре больших полушарий, так как судорожный порог этой структуры повышался в течение 1 ч наблюдений на 0,28 В±0,066 В ($p=0{,}03$). Порог РП при раздражении гиппокампа (5 мс, 70 имп/с) достоверно не изменялся. Однако длительность РП, возраставшая в контрольных опытах вдвое, значимо укорачивалась под действием родозина, что может свидетельствовать о стабилизации судорожного порога структуры. В ответ на электростимуляцию заднего гипоталамуса (0,5 мс, 250 имп/с) у кроликов регистрировалась ориентировочно-исследовательская реакция (ОИР) и ЭЭГ-активация. Повторные раздражения этой

структуры у контрольных животных сопровождались постепенным повышением порога указанных реакций (в среднем на 0,15 В±0,066 В к концу двухчасовых опытов). Родозин уменьшал интенсивность этого сдвига в течение 1 ч после введения. Препарат понижал на 0,15 В±0,09 В ($p=0,04$) порог реакции страха, развившейся в ответ на электростимуляцию переднего гипоталамуса (0,5 мс, 100 имп/с).

В дозе 1 мл/кг, проявляющей адаптогенное действие и синхронизирующий эффект на ЭЭГ, родозин при системном введении вызывал снижение активности мезенцефалической ретикулярной формации — порог реакции активации в ответ на стимуляцию этой структуры повышался на 0,1 В±0,04 В ($p<0,05$), длительность реакции уменьшалась. При этом отмечалось повышение функции неспецифической таламокортикальной системы — имело место увеличение амплитуды корковых ответов реакции вовлечения в 1,5 раза, удлинение реакции и понижение ее порога на 0,14 В±0,06 В ($p<0,05$) на протяжении 2 ч наблюдения. Порог РП в сенсомоторной коре понижался в течение 30 мин на 0,15 В±0,059 В ($p=0,04$). При этой дозе препарата отчетливо проявилось его влияние на функциональное состояние лимбических структур и гипоталамуса. Имело место снижение судорожного порога в дорсальном гиппокампе (на 0,14 В±±0,075 В; $p=0,02$), повышение его в базолатеральных ядрах миндалевидного комплекса (на 0,25 В±0,075 В; $p=0,016$), снижение возбудимости супраоптического и мамиллярных ядер гипоталамуса (повышение порога электростимуляции соответственно на 0,5 В±0,052 В; $p<0,05$ и на 0,25 В±0,099 В; $p=0,07$).

Для исключения сложных внутрицентральных отношений и выявления областей первичного эффекта препаратов родиолы в мозге была проведена серия опытов с микроинъекциями растворов салидрозида через хемотроды. Эти эксперименты показали, что салидрозид в дозе 5 мкг оказывает прямое стимулирующее действие на область мамиллярных ядер гипоталамуса, достоверно снижая порог ОИР в ответ на раздражение этой структуры на 0,13 В±0,086 В в течение 1 ч ($p=0,02$) и удлиняя эту поведенческую реакцию. Препарат уменьшает возбудимость дорсального гиппокампа на 0,1 В±±0,05 В ($p=0,015$). Введение салидрозида в область неспецифических ядер таламуса приводило к достоверному повышению порога реакции вовлечения (при дозах

5 и 50 мкг соответственно на 0,1 В±0,037 В; р=0,03 и на 0,6 В±0,17 В; р=0,002). При дозе 50 мкг отмечено отчетливое угнетающее действие препарата на область супраоптических ядер гипоталамуса (порог реакции страха возрос на 0,25 В±0,099 В; р=0,05), ретикулярную формацию среднего мозга (повышение порога реакции активации на 0,1 В±0,044 В; р=0,027), базолатеральных ядер миндалины (повышение порога РП на 0,5 В±0,09 В; р=0,09). Салидрозид не изменял порог судорожной активности коры больших полушарий и дорсального гиппокампа при непосредственном введении в эти структуры. В указанных условиях опыта проявилось влияние препарата на возбудимость хвостатого ядра. Под действием салидрозида отмечено снижение порога судорожной активности этой структуры на 0,13 В±0,07 В в течение 1 ч наблюдений (р=0,057).

Таким образом, в отличие от психомоторных стимуляторов типа кофеина и фенамина [Арушанян Э. Б., Белозерцев Ю. А., 1979], препараты родиолы не оказывают прямого возбуждающего влияния на кору больших полушарий и мезенцефалическую ретикулярную формацию. Мягкий ЭЭГ активирующий эффект их обусловлен, по-видимому, стимуляцией ядер заднего гипоталамуса, которые проявляют постоянное тоническое воздействие на кору головного мозга [Громова Е. А., 1971], увеличивая в этой структуре спектральную плотность колебаний низкочастотного диапазона [Могилевский А. Я., 1971]. Определенную роль в этом эффекте может играть подавление активности синхронизирующей таламокортикальной системы и торможение функции дорсального гиппокампа. Последняя структура оказывает тормозное влияние на активирующую ретикулярную формацию. Как пишет О. С. Виноградова (1975), снижение суммарного сигнала этой структуры обеспечивает повышение активности восходящей ретикулярной формации, что приводит к общему повышению рабочего уровня мозга.

Кроме того, создается впечатление, что препараты родиолы повышают чувствительность мезенцефалической ретикулярной формации к внешним влияниям, поступающим в эту структуру через коллатерали, ибо в опытах с сечением ствола мозга активирующее влияние их на кору больших полушарий уменьшается с выключением большей части афферентной импульсации.

Наши данные созвучны с представлениями S. Fulder (1971) о первичном стимулирующем эффекте женьшеня не на кору, а на нижележащие отделы мозга. В экспериментах на крысах после 7-дневного введения препаратов женьшеня автор наблюдал повышенное связывание меченного тритием кортикостерона структурами лимбической системы, гипоталамусом и гипофизом. Основываясь на этих данных, он полагает, что действие женьшеня на ЦНС опосредовано гормонами коры надпочечников или АКТГ. В отличие от S. Fulder, мы в своих экспериментах получили доказательство прямого влияния препаратов родиолы на структуры головного мозга.

Успокаивающее действие больших доз препаратов родиолы, проявляющих адаптогенные свойства и синхронизирующий эффект на ЭЭГ, связано с понижением возбудимости восходящей активирующей системы мозга, ядер миндалины, отделов гипоталамуса, участвующих в формировании реакций страха и ОИР, с активацией неспецифической таламокортикальной системы. Последний эффект проявляется как результат косвенного действия препаратов родиолы, ибо прямое их влияние на интраламинарные ядра таламуса, выявленное в опытах с микроинъекциями салидрозида в этот отдел мозга, тормозящее. Очевидно, при системном введении родозина происходит активация таламокаудокортикальных связей, обеспечивающих синхронизацию корковой ЭЭГ-активности [Арушанян Э. Б., Отеллин В. А., 1976] в результате повышения функции хвостатого ядра и вследствие торможения мезенцефалической ретикулярной формации и базолатеральных ядер миндалины, оказывающих тормозящее влияние на неспецифические ядра таламуса.

Описанный выше антагонизм препаратов родиолы и м-холинолитика бензацина побудил Т. Ф. Марину (1973) исследовать влияние салидрозида на холинергические процессы в ЦНС. В опытах на 190 белых мышах ею изучено взаимодействие салидрозида с веществами, возбуждающими и блокирующими холинорецепторы ЦНС. В качестве центральных м- и н-холиноблокаторов использовали соответственно амизил (5 мг/кг подкожно) и спазмолитин (30 мг/кг подкожно), а в качестве м- и н-холиномиметиков — ареколин (25 мг/кг подкожно) и никотин (12 мг/кг подкожно). В опытах с холиноблокаторами учитывали в качестве показателя двигатель-

ной активности количество подъемов животного на задние лапы до введения исследуемых препаратов и через 30, 60 и 120 мин после введения. В экспериментах с ареколином и никотином интенсивность судорог регистрировали при помощи актометра. Салидрозид инъецировали подкожно в дозах 10, 30 и 100 мг/кг за 30 мин до введения холинэргических веществ.

Как видно из табл. 28, салидрозид в дозах 10 и 30 мг/кг существенно увеличивал интенсивность никотинового тремора у мышей. Гибель животных при этом не только не увеличивалась, а даже несколько снижалась (с 25—28,5 до 16,7—13,8%). Салидрозид в дозе 10 мг/кг не влиял на интенсивность ареколинового тремора, а в дозах 30 и 100 мг/кг уменьшал его. Так, в контрольных опытах этой серии показания актометра составляли

Влияние салидрозида на интенсивность

Группа животных	Показания				
	Контроль		Салидрозид,		
			10		
	n	M±m	n	M±m	p
I	15	78,7±14,8	13	141,7±25,8	0,04
II	10	43,0±15,8	9	82,5±25,8	0,2
III	7	180,0±40,9	8	644,7±207,5	0,04

Примечание. Разные величины в контроле обусловлены раз-

291±72; в экспериментах с 30 до 100 мг/кг салидрозида соответственно 84±14 (p=0,02) и 96±29 (p=0,03). Препарат уменьшал степень угнетающего влияния на двигательную активность мышей центральных холиноблокаторов—амизила и спазмолитина.

Таким образом, препараты родиолы розовой обладают центральным н-холинопозитивным и в больших дозах центральным м-холинонегативным действием.

В нашей лаборатории исследовано действие препаратов родиолы на моноаминергические процессы ЦНС [Марина Т. Ф. и соавт., 1971, 1973; Саратиков А. С. и соавт., 1977, 1978]. На 312 мышах и 34 крысах наблюдали влияние родозина и салидрозида на фенаминовое

двигательное возбуждение у мышей (путем регистрации вертикального компонента ориентировочной реакции животных—«вставаний»), токсичность фенамина у изолированных и сгруппированных мышей, фенаминовую гипертермию и стереотипию у крыс, апоморфиновую стереотипию и 5-окситриптофановый (5-ОТФ) гиперкинез у мышей. Препараты родиолы вводили мышам и крысам подкожно за 30 мин до инъекции фармакологических анализаторов. Взаимодействие препаратов родиолы с аминазином, проявляющим свойства центрального адрено- и дофаминолитика [Bradley Ph., 1962; Арушанян Э. Б., 1981], исследовано методом ЭЭГ в хронических опытах на 9 кроликах с электродами, вживленными в сенсомоторную и зрительную области коры больших полушарий и основные подкорковые структу-

Таблица 28

никотиновых судорог у мышей

актометра					
мг/кг					
30			100		
n	M±m	p	*n*	M±m	p
13	170,3±42,2	0,05	20	112,8±16,2	0,12
9	118,3±24,8	0,02	9	126,3±79,0	0,08
10	560,3±160,6	0,04	—		—

личной чувствительностью актометра.

ры. Салидрозид и родозин вводили внутривенно за 15 мин до инъекции аминазина или на 15-й мин его действия.

Салидрозид в дозе 10 мг/кг статистически достоверно удлинял, а в дозе 30 мг/кг ускорял наступление, усиливал и удлинял фенаминовую гиперактивность животных. Последняя обусловлена способностью фенамина высвобождать в мозге норадреналин и дофамин [Ильюченок Р. Ю., 1965; Glowinsky J. et al., 1966; Шаров П. А., 1967; Estler C., 1975; Арушанян Э. Б. и соавт., 1979]. При дозе 100 мг/кг препарат не оказывал влияния на эту способность фенамина (табл. 29). Салидрозид (30 и 100 мг/кг) не влиял на токсичность фе-

Таблица 29

Влияние салидрозида на фенаминовую гиперактивность и апоморфиновую стереотипию у мышей (средние из 23 определений)

Условия опыта	Доза, мг/кг	Прирост числа вставаний после введения фенамина через				Продолжительность	
		30 мин	1 ч	2 ч	3 ч	латентного периода стереотипии, с	периода стереотипии, мин
1. Контроль		+7,3±2,6	+11,2±3,2	+4,4±2,6	—0,3±1,8	116±16,0	59±1,5
2. Салидрозид p_{1-2}	30	+20,0±4,7 0,021	+25,1±5,0 0,021	+14,2±3,0 0,016	+6,4±1,7 0,021	59±8,0 0,006	77±1,5 0,000
3. Салидрозид p_{1-3}	100	+9,0±4,3 0,764	+9,8±3,9 0,764	+5,5±2,2 0,764	+2,0±1,8 0,368	95±15,2 0,381	67±2,4 0,013

Примечание. Фенамин (5 мг/кг подкожно) и апоморфин (20 мг/кг внутрибрюшинно) вводили через 30 мин после салидрозида.

намина у изолированных мышей и несколько усиливал гибель животных от фенамина при групповом их содержании.

Родозин при индивидуальном применении не изменял ректальную температуру у крыс в течение 4—6 ч наблюдения. Родозин (2 и 10 мл/кг) и салидрозид (30 мг/кг) предупреждали гипертермический эффект фенамина. Введение родозина (0,4 мл/кг) не влияло на длительность фенаминовой стереотипии у крыс; при дозах 2 и 10 мл/кг препарат статистически значимо укорачивал продолжительность этого феномена (табл. 30). У мышей салидрозид (10; 30 и 100 мг/кг) укорачивал латентный период и удлинял время апоморфиновой стереотипии (табл. 29), которая, как и фенаминовая, осуществляется исключительно за счет дофаминергического механизма экстрапирамидной системы мозга [Coldstein M. et al., 1970; Ferris R. et al., 1975; Толпышев Б. А., 1981].

Таблица 30

Влияние родозина на фенаминовую стереотипию у крыс (средние из 11—12 опытов)

Условия опыта	Доза, мл/кг	Продолжительность, мин	
		латентного периода	периода стереотипии
Дистиллированная вода		39,6±1,8	161,7±4,4
Родозин	0,4	38,0±2,2 p=0,84	145,5±12,4 p=0,244
Родозин	2,0	56,4±4,5 p=0,004	131,5±9,4 p=0,005
Родозин	10,0	50,0±4,4 p=0,036	118,5±10,3 p=0,005

Препараты родиолы как при профилактическом, так и при лечебном введении не изменяли длительность депримирующего действия аминазина на биоэлектрическую активность мозга кроликов и лишь незначительно уменьшали степень угнетающего действия аминазина по показателям фоно- и фотостимуляции.

Введение 5-ОТФ вызывало у всех мышей характерный гиперкинез в виде судорожных встряхиваний головы, которые появлялись через 7—10 мин после введения препарата, максимально были выражены на 20-й мин и

постепенно исчезали к 50—60-й мин. Полагают, что 5-ОТФ гиперкинез обусловлен избытком эндогенного серотонина, который образуется в головном мозге животных в результате декарбоксилирования 5-ОТФ [Corne S. et al., 1963]. Салидрозид (10 и 30 мг/кг) усиливал судорожный эффект 5-ОТФ; при дозе 100 мг/кг препарат вызывал достоверный сдвиг этого показателя только на 30-й мин (табл. 31).

Таким образом, препараты родиолы в малых и средних дозах проявляют адрено-, дофамино- и серотонинопозитивное действие, усиливая фенаминовую гиперактивность и токсичность фенамина у сгруппированных мышей, уменьшая интенсивность угнетающего воздействия аминазина на ЭЭГ кроликов, усиливая апоморфиновую стереотипию и 5-ОТФ гиперкинез у мышей. В больших дозах в опытах на крысах они обнаруживают адрено- и дофаминонегативные свойства, предупреждая развитие дофаминовой гипертермии и укорачивая длительность фенаминовой стереотипии; не усиливают фенаминовой гиперактивности и слабее малых доз потенцируют эффект 5-ОТФ у мышей. Обращает внимание большая выраженность тормозного действия препаратов родиолы на центральные эффекты фенамина у крыс, а усиливающего—у мышей. Эти различия могут быть обусловлены различной видовой чувствительностью к препаратам родиолы и особенностями биотрансформации фенамина в организме использованных видов животных.

Результаты экспериментов с регистрацией поведенческих эффектов в ответ на совместное введение препаратов родиолы и веществ, влияющих на моноаминергические процессы мозга, нашли подтверждение в биохимических исследованиях, которые обнаружили отчетливое действие салидрозида и родозина на обмен центральных моноаминов.

Опыты проведены на 464 беспородных белых мышах и 31 кролике. Катехоламины (КА), диоксифенилаланин (ДОФА) и серотонин (5-ОТ) определяли спектрофлюорометрически [Матлина Э. Ш. и соавт., 1967, 1969; Snyder S. et al., 1965] в целом мозге (без мозжечка) мышей и в 8 структурах мозга кроликов.

В мозге интактных мышей через 30 мин после подкожной инъекции салидрозид, не изменяя уровня адреналина и ДОФА, при дозе 30 мг/кг понижал содержание норадреналина (НА) на 26% и 5-ОТ—на 15%; при

Таблица 31

Влияние салидрозида на гиперкинез, вызванный введением 5-ОТФ (средние из 12 опытов)

Условия опыта	Доза, мг/кг	Количество встряхиваний через					
		10 мин	20 мин	30 мин	40 мин	50 мин	60 мин
1. Вода	250	2,9±0,46	4,7±1,48	3,2±1,20	3,2±1,48	1,8±0,83	0,8±0,55
2. Салидрозид+ 5-ОТФ p_{1-2}	10+250	6,3±1,29 0,0164	9,4±2,12 0,0719	9,9±2,40 0,0124	9,1±2,12 0,0214	5,8±2,21 0,0719	**3,05±2,21** 0,3681
3. Салидрозид+ 5-ОТФ p_{1-3}	30+250	7,05±2,03 0,0455	12,0±2,86 0,0214	8,8±3,23 0,1096	7,2±2,40 0,1615	4,0±1,10 0,1096	2,0±0,83 0,2301
4. Салидрозид+ 5-ОТФ p_{1-4}	100+250	4,0±1,11 0,3681	8,7±2,22 0,1336	9,4±2,40 0,0214	6,3±2,22 0,2713	3,9±2,86 0,4839	0,7±0,46 0,9203

Примечание. Салидрозид вводили подкожно за 30 мин до 5-ОТФ.

дозе 100 мг/кг уменьшал концентрацию НА, дофамина (ДА) и 5-ОТ на 20; 28 и 23% соответственно (табл. 32).

Снижение уровня моноаминов в мозге может быть обусловлено уменьшением проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) для их предшественников в биологическом синтезе—ДОФА и 5-ОТФ, торможением скорости синтеза и активацией разрушения, воздействием на процессы их депонирования и обратного транспорта.

Эксперименты с введением мышам l-ДОФА (50 мг/кг) и 5-ОТФ (100 мг/кг) показали, что салидрозид (30 мг/кг) увеличивает в мозге животных прирост экзогенного ДОФА и серотонина на 26 и 13% соответственно по сравнению с контрольными животными, получавшими воду в сочетании с l-ДОФА или 5-ОТФ (табл. 32). Эти данные свидетельствуют о повышении препаратом проницаемости ГЭБ для предшественника КА. В. Петков (1981) наблюдал аналогичное действие сухого экстракта женьшеня на транспорт через ГЭБ тирозина и фенилаланина. Салидрозид незначительно (на 17%) снижал активность МАО и существенно (на 63%) тормозил КОМТ, замедляя, таким образом, инактивацию КА путем О-метилирования и окислительного дезаминирования. С этими свойствами препарата, возможно, связаны его адрено- и дофаминопозитивные эффекты при комбинированном введении с апоморфином и фенамином.

Соответствующие эксперименты показали, что салидрозид не изменяет активность 5-ОТФ декарбоксилазы. Следовательно, он не влияет на синтез серотонина из 5-ОТФ, но может замедлять биотрансформацию амина, слегка ингибируя МАО. Салидрозид увеличивает концентрацию серотонина в мозге как на фоне введения одного предшественника, так и его комбинации с ниаламидом. Очевидно, увеличение прироста серотонина в мозге в эксперименте с комбинированным введением 5-ОТФ и салидрозида обусловлено способностью последнего повышать проницаемость ГЭБ для 5-ОТФ. Этим свойством салидрозида, а также торможением метаболизма серотонина, по-видимому, можно объяснить синергизм препарата и 5-ОТФ по тесту гиперкинеза.

О влиянии салидрозида на интенсивность «кругооборота» НА судили по степени изменения содержания этого амина в мозге на фоне либо блокады синтеза НА с помощью ингибитора дофамин-β-гидроксилазы дисуль-

Таблица 32

Влияние салидрозида на содержание КА, ДОФА и серотонина (мкг/г) в мозге мышей (среднее из 6—15 определений)

Условия опыта	Доза	Адреналин	Норадреналин	Дофамин	ДОФА	Серотонин
1	2	3	4	5	6	7
1. Контроль		0,033±0,0029	0,50±0,019	4,06±0,221	0,037±0,0024	0,78±0,012
2. Салидрозид	30	0,037±0,0020	0,37±0,014	3,95±0,053	0,039±0,0040	0,66±0,021
p_{1-2}		0,289	0,000	0,624	0,695	0,000
3. Салидрозид	100	0,030±0,0020	0,40±0,041	2,93±0,021	0,044±0,0030	0,60±0,018
p_{1-3}		0,379	0,042	0,001	0,073	0,000
4. Ниаламид	100	0,049±0,0026	0,97±0,058	5,30±0,114	0,045±0,0036	
p_{1-4}		0,001	0,000	0,000	0,078	
5. Ниаламид+салидрозид	100+30	0,048±0,0038	0,94±0,030	5,36±0,149	0,041±0,0012	
p_{4-5}		0,844	0,695	0,769	0,334	
6. ДОФА	50				0,74±0,039	
p_{1-6}					0,000	
7. Салидрозид+ДОФА	30+50				0,95±0,057	
p_{6-7}					0,011	
8. 5-ОТФ	100					1,14±0,046
p_{1-8}						0,000
9. Салидрозид+5-ОТФ	30+100					1,29±0,055
p_{8-9}						0,050

1	2	3	4	5	6	7
10. Салидрозид+ 5-ОТФ	100+100					1,29±0,049
p_{8-10}						0,046
11. Контроль						0,58±0,049
12. Ниаламид	100					0,83±0,048
p_{11-12}						0,003
13. Ниаламид+ салидрозид	100+30					0,76±0,032
p_{12-13}						0,253
14. Ниаламид+ салидрозид	100+100					0,90±0,033
p_{12-14}						0,253
15. Ниаламид+ 5-ОТФ	100+100					1,75±0,110
p_{12-15}						0,000
16. Ниаламид+ салидрозид +5-ОТФ	100+30+100					3,04±0,300
p_{15-16}						0,001
17. Ниаламид+ салидрозид+ +5-ОТФ	100+100+100					2,67±0,130
p_{15-17}						0,000

* Доза препаратов в мг/кг.

фирама, либо его внутринейронального разрушения ингибитором МАО—ниаламидом (Würtman R. et al., 1968]. Салидрозид не влиял на прирост НА, вызванный введением ниаламида, что свидетельствует об отсутствии действия препарата на синтез медиатора. В мозге животных после введения дисульфирама содержание НА снижалось с (0,46±0,002) до (0,23±0,022) мкг/г (p=0,001). Салидрозид (30 мг/кг) проявлял тенденцию к нормализации этого показателя, увеличив уровень НА в мозге на 47,8% (p=0,09). Поскольку в условиях блокады синтеза НА степень истощения его ресурсов в мозге отражает интенсивность потребления медиатора [Бару А. М. и соавт., 1973], увеличение под влиянием салидрозида концентрации эндогенного НА свидетельствует об уменьшении его потребления. Вероятно, это связано с замедлением биотрансформации НА вследствие торможения активности КОМТ и МАО.

Как известно, в экстремальных ситуациях отмечается снижение НА в мозге, что сопровождается усилением соматических проявлений стресса [Судаков К. В., 1981]. Выявленное нами свойство салидрозида уменьшать потребление НА имеет, по-видимому, отношение к его антистрессорной активности и отличает препарат от фенамина, характеризующегося «антиадаптогенным эффектом в экстремальных условиях» [Бобков Ю. Г. и соавт., 1984].

Таким образом, салидрозид не снижает проницаемость ГЭБ для предшественников КА и серотонина, не изменяет скорость их синтеза, несколько уменьшает интенсивность потребления НА. Торможение препаратом активности МАО и КОМТ не сопровождается накоплением избытка медиаторов. Напротив, в мозге интактных животных обнаруживается понижение уровня НА, ДА и 5-ОТ, что, по-видимому, связано с воздействием препарата на процессы депонирования и обратного захвата аминов. Это предположение подтверждается результатами опытов с ниаламидом и резерпином. Салидрозид не изменял концентрацию КА и 5-ОТ в мозге на фоне предшествующего введения ниаламида. Последний, как известно, вызывает увеличение в мозге содержания свободных функционально активных форм моноаминов благодаря нарушению инактивации их и более интенсивному освобождению из депо или вследствие блокады активного транспортного механизма пресинаптических мембран [Green S. et al., 1962; Besson S. et al., 1969]. В экспе-

риментах с регистрацией резерпинового птоза антагонизм салидрозида с истощителем моноаминовых депо выявляется лишь при условии предшествующего резерпину введения салидрозида (табл. 33). Следовательно, для проявления эффекта салидрозида на содержание НА и 5-ОТ в мозге необходима интактность моноаминовых депо и резерпиночувствительного транспортного механизма.

В опытах на кроликах внутривенное введение родозина, содержащего салидрозид и его агликон п-тирозол, привело к неоднотипным сдвигам концентрации КА, ДОФА и 5-ОТ в различных структурах мозга (табл. 34).

Влияние салидрозида на интенсивность

Условия опыта	Доза, мг/кг	А. Интенсивность птоза в баллах через		
		3 ч	4 ч	5 ч
1. Контроль		2,0±0,26	2,25±0,09	2,75±0,26
2. Салидрозид p_{1-2}	10	1,25±0,26 0,06	1,41±0,35 0,04	1,83±0,35 0,25
3. Салидрозид p_{1-3}	30	1,25±0,44 0,16	1,33±0,44 0,07	2,25±0,35 0,06

Примечания: 1. Резерпин вводили подкожно в виде препарата опытах «Б» — за 3 ч до инъекции салидрозида.

При дозе препарата 0,2 мл/кг, проявляющей активирующее влияние на спонтанную биоэлектрическую активность мозга животных, отмечено увеличение концентрации ДОФА, ДА и 5-ОТ в новой коре и снижение уровня НА в хвостатом ядре; выявлена тенденция к накоплению в гиппокампе ДОФА и НА с одновременным снижением в этой структуре содержания ДА. Не обнаружено сдвигов концентрации моноаминов в гипоталамусе. Вместе с тем в малой дозе препарат тонизирует эту структуру, предупреждая повышение порога поведенческих и ЭЭГ-реакций в ответ на ее повторную стимуляцию. Тонизирующее влияние родозина на гипоталамус коррелирует с его свойством предупреждать угнетение ОИР (вставаний) у мышей при повторной регистрации этой реакции. Возможно, активирующий эффект на гипоталамус малых доз препаратов родиолы

реализуется посредством холинорецепторов. Это предположение подтверждается экспериментами, выявившими у салидрозида н-холинопозитивные свойства, и литературными данными, согласно которым структуры восходящей активирующей системы заднего гипоталамуса являются холинергическими [Баклаваджян О. Г., 1967; Макарченко А. Ф. и соавт., 1973] и в возникновении ОИР, эмоционально-аффективных реакций играют большую роль, нежели серотонин- или норадренергические [Вахинг В. А. и соавт., 1970]. Не исключено, что холинергический компонент играет определенную роль в активации препаратом лимбической системы, что проявляется на ЭЭГ Θ-ритмом. По имеющимся данным, в этой системе преобладает холинергическая природа передачи возбуждения.

Таблица 33

резерпинового птоза у мышей

	Б. Интенсивность птоза в баллах через			
6 ч	3 ч	4 ч	5 ч	6 ч
3,17±0,26	1,08±0,44	2,00±0,62	2,33±0,53	2,58±0,53
2,83±0,53 0,56	0,67±0,09 0,39	1,25±0,35 0,34	1,41±0,44 0,22	1,50±0,44 0,19
2,25±0,44 0,34	0,75±0,44 0,63	1,33±0,62 0,50	1,83±0,62 0,56	1,92±0,62 0,44

«рауседил» в дозе 1 мг/кг в опытах «А» через 30 мин после, в
2. Количество животных в группе 6+6.

Увеличение концентрации 5-ОТ в новой коре может иметь отношение к свойству препаратов родиолы усиливать реакции этой структуры в ответ на фоно- и фотостимуляцию. Так, работами Е. А. Громовой и соавт. (1972а, б) показано, что серотонин в условиях его внутримозгового введения (но не аппликации на кору) оказывает значительное влияние на следовые процессы коры головного мозга, повышая ее реактивность к сенсорным раздражителям. Обращает внимание повышение уровня ДОФА в коре, ДОФА и НА в гиппокампе — структурах, которые непосредственно принимают участие в процессах закрепления и хранения информации.

Таблица 34

Влияние родозина на содержание катехоламинов, ДОФА и серотонина (мкг·г) в структурах мозга кроликов (средние из 5—7 определений)

Область мозга	Адреналин			Норадреналин		
	контроль	0,2 мл/кг	1 мл/кг	контроль	0,2 мл/кг	1 мл/кг
Двигательная кора	0,05±0,008	0,06±0,015	0,06±0,007	0,41±0,033	0,38±0,062	0,06±0,042
p		0,845	0,290		0,698	0,341
Хвостатое ядро	0,13±0,010	0,15±0,014	0,18±0,024	0,87±0,060	0,60±0,079	0,82±0,088
p		0,500	0,134		0,027	0,629
Гиппокамп	0,07±0,008	0,09±0,008	0,08±0,006	0,39±0,032	0,50±0,040	0,58±0,074
p		0,626	0,291		0,069	0,050
Амигдалоидный комплекс	0,17±0,021	0,21±0,037	0,27±0,049	0,94±0,060	1,14±0,135	1,28±0,151
p		0,343	0,099		0,563	0,058
Гипоталамус	0,19±0,026	0,21±0,030	0,25±0,035	1,63±0,162	1,60±0,127	1,86±0,163
p		1,0	0,498		0,922	0,559
Таламус	0,05±0,005	0,05±0,014	0,05±0,006	0,38±0,026	0,34±0,035	0,38±0,029
p		0,693	0,441		0,387	1,0
Средний и задний мозг	0,03±0,001	0,04±0,006	0,03±0,003	0,31±0,047	0,30±0,025	0,30±0,022
p		0,165	0,115		0,845	0,844

Область мозга	Дофамин			ДОФА		
	контроль	0,2 мл/кг	1 мл/кг	контроль	0,2 мл/кг	1 мл/кг
Двигательная кора	0,44±0,037	0,61±0,057	0,40±0,045	0,06±0,006	0,10±0,014	0,06±0,203
p		0,052	0,496		0,017	1,0
Хвостатое ядро	1,80±0,074	1,45±0,257	1,04±0,115	0,20±0,017	0,22±0,003	0,20±0,031
p		0,223	0,001		0,442	1,0
Гиппокамп	0,75±0,074	0,56±0,053	0,47±0,087	0,07±0,008	0,10±0,013	0,077±0,0057
p		0,065	0,034		0,071	1,0
Амигдалоидный комплекс	1,69±0,309	1,50±0,130	1,21±0,181	0,24±0,026	0,29±0,041	0,23±0,028
p		0,562	0,218		0,253	1,0
Гипоталамус	1,62±0,187	1,73±0,360	1,53±0,107	0,28±0,015	0,30±0,041	0,26±0,030
p		0,770	0,696		0,627	0,561
Таламус	0,37±0,047	0,42±0,074	0,33±0,038	0,06±0,004	0,08±0,007	0,06±0,008
p		0,627	0,559		0,165	1,0
Средний и задний мозг	0,27±0,037	0,41±0,072	0,20±0,026	0,04±0,004	0,04±0,006	0,03±0,002
p		0,117	0,158		0,562	0,136

Продолжение табл. 34

Область мозга	Серотонин		
	контроль	0,2 мл/кг	1 мл/кг
Двигательная кора	0,24±0,015	0,27±0,015	0,23±0,023
p		0,087	0,698
Хвостатое ядро	0,49±0,044	0,56±0,030	0,59±0,042
p		0,192	0,120
Гиппокамп	0,20±0,025	0,22±0,023	0,20±0,032
p		0,628	1,0
Амигдалоидный комплекс	0,42±0,023	0,37±0,032	0,28±0,083
p		0,223	0,002
Гипоталамус	0,53±0,053	0,66±0,092	0,91±0,054
p		0,223	0,001
Таламус	0,27±0,015	0,20±0,024	0,26±0,026
p		0,031	0,770
Средний и задний мозг	0,28±0,026	0,25±0,015	0,34±0,021
p		0,341	0,100

В дозе 1 мл/кг, проявляющей адаптогенные свойства и синхронизирующий эффект на ЭЭГ, родозин понижал уровень ДА в хвостатом ядре; в миндалине отмечено снижение уровня серотонина и тенденция к накоплению НА; в гиппокампе при этом сохранялся сдвиг в сторону увеличения концентрации НА и снижения содержания АД; в гипоталамусе зарегистрировано значительное повышение концентрации 5-ОТ; появилась тенденция к увеличению содержания 5-ОТ в заднем мозге.

Уменьшение содержания ДА в хвостатом ядре, сочетающееся со свойствами родозина укорачивать длительность фенаминовой стереотипии у крыс, свидетельствует о снижении препаратом активности дофаминергической системы мозга. Этим препарат родиолы в корне отличается от психостимуляторов группы фенамина, которые повышают функцию дофаминергических нейронов. Известно, что базальные ганглии, к системе которых относится хвостатое ядро, осуществляют тормозной контроль над двигательными и поведенческими реакциями у высших животных и человека [Арушанян Э. Б. и соавт.,

1974, 1976]. Функция этой структуры мозга тесно связана с дофамином, выполняющим в ней роль медиатора [Hornykiewicz O., 1973]. Тормозя нейроны хвостатого ядра, дофамин устраняет тормозные влияния, идущие от этой структуры к новой коре. По-видимому, снижение уровня дофамина в хвостатом ядре, наблюдаемое под действием большой дозы родозина, проявляется усилением тормозных эффектов этой структуры на кору больших полушарий и имеет отношение к его свойству вызывать синхронизацию биоэлектрической активности мозга. Вместе с тем судорожные пороги коры и хвостатого ядра в условиях угнетения центральной моноаминергической передачи снижаются [Арушанян Э. Б. и соавт., 1978], что нами отмечено в экспериментах с системным введением родозина.

Обращает на себя внимание повышение уровня серотонина в гипоталамусе и заднем мозге. Серотонинергическая система мозга участвует в формировании стресс-реакций [Науменко Е. В., 1971]. Усиление влияния серотонинергических нейронов на кору больших полушарий играет большую роль в механизме адаптации животных к новым условиям окружающей среды [Rosecrans J., 1970], к гипоксии [Руцай С. В., Меерсон Ф. З., 1973]. Различные стрессовые воздействия уменьшают содержание серотонина в гипоталамусе [Vermes G., 1973]. Возможно, с наблюдаемым нами увеличением содержания серотонина в гипоталамусе связано свойство препарата повышать неспецифическую сопротивляемость организма.

Посредством изменения уровня моноаминов в миндалине, гиппокампе, гипоталамусе, а также вследствие м-холинонегативной активности препараты родиолы могут моделировать эмоциональный фон организма. Многогранное влияние препаратов золотого корня на нейрохимические процессы мозга обеспечивает, по-видимому, тот сложный спектр их нейротропной активности, сочетающий элементы психостимулирующего, транквилизирующего и антидепрессивного эффектов, который выявлен при назначении их неврологическим больным [Мещерякова Э. И. и соавт., 1975].

Влияние препаратов родиолы на функциональное состояние спинного мозга [Марина Т. Ф., 1966] изучено путем измерения электровозбудимости лягушек по методу F. Scheminsky (1924) в модификации С. Я. Арбузова (1960) и скрытого времени ипсилатерального сги-

бательного рефлекса задней конечности кролика по В. В. Закусову (1948).

Опыты по определению электровозбудимости лягушек заключались в нахождении порога переменного тока, вызывающего у животных, помещенных в сосуд с водой, тетанические судороги. Измерения производились каждые 20 мин в течение 3 ч после введения исследуемых препаратов. Эксперименты выполнены на интактных животных на фоне действия веществ, угнетающих центральную нервную систему (хлоралгидрат, барбитал-натрий), и в условиях перерезки спинного мозга у кроликов на уровне 9—10-го грудных позвонков.

Экстракт родиолы (0,05; 0,2; 1 мл/кг подкожно) не влиял на электровозбудимость интактных лягушек. Однако введенный в эффективных дозах (0,2; 1 мл/кг) животному на высоте депримирующего действия хлоралгидрата (400 мг/кг) препарат способствовал более ранней нормализации исследуемого показателя. После децеребрации животных этот эффект родиолы утрачивался.

Влияние экстракта родиолы на скрытый период флексорного рефлекса (СПФР) задней конечности изучено на 21 кролике. Измерение СПФР производили с помощью рефлексометра типа РФ-1-55 через каждые 5 мин в течение 1,5—2 ч.

Экстракт родиолы в тех же дозах у большинства интактных кроликов не вызывал статистически достоверных отклонений от нормы СПФР. Только 1 кролик из 8 реагировал на введение экстракта (1 мл/кг) укорочением СПФР на 25%. Этот эффект проявлялся через 45 мин после введения препарата и сохранялся в течение 75 мин. Экстракт родиолы, введенный за 1 ч до внутривенной инъекции хлоралгидрата (75 мг/кг), статистически значимо ускорял нормализацию СПФР. После перерезки спинного мозга у кроликов на уровне 9—10-го грудных позвонков нормализующее влияние родиолы на исследуемый показатель не проявлялось.

Следовательно, способность родиолы улучшать межнейронную передачу возбуждения в спинном мозге обусловлена воздействием его на высшие отделы ЦНС и, возможно, осуществляется посредством усиления нисходящих активирующих влияний ретикулярной формации.

Наблюдения на 30 здоровых лицах и 45 больных неврозами [Калико И. М., Тарасова А. А., 1965, 1966], включающие исследования высшей нервной деятельно-

сти по речево-двигательной методике А. Г. Иванова-Смоленского и по методике ассоциативного эксперимента, показали, что курсовое назначение экстракта родиолы (по 10 капель 3 раза в день в течение 10 дней) у здоровых людей повышало внимание, память и силу возбудительного процесса. У больных неврозами после однократного и в особенности курсового приема препарата наступало усиление возбудительного и тормозного процессов и нормализация их подвижности (см. гл. VIII).

Таблица 35

Влияние суммы элеутерозидов и настоя родиолы на некоторые показатели состояния ЦНС крыс (средние из 7—8 опытов)

Условия опыта	Время, с			Количество	
	пробега по лабиринту	пребывания на площадке	подъема по каналу	пересеченных линий	подъемов на задние лапки
Контроль	16,8±0,5	14,7±2,0	6,8±0,6	46±4	18±2
Элеутерозиды	14,2±1,2	15,0±0,5	5,5±0,7	38±4	7,8±1
$p_к$	0,067	0,92	0,18	0,18	0,001
Контроль	12,0±0,8	8,5±1,0	6,0±0,6	23±3	18±7
Родиола	8,7±1,0	6,0±1,2	3,6±0,5	35±4	18±1
$p_к$	0,021	0,13	0,009	0,032	1,0

С этими наблюдениями согласуются результаты исследования влияния настоя корневищ родиолы розовой (0,5 мл/100 г массы) на некоторые показатели функционального состояниия ЦНС крыс, полученные в лаборатории проф. К. А. Мещерской (Г. Ампилоговой и Н. Присяжнюк). Опыты проводили на заранее тренированных беспородных крысах, используя станок Винтера и Флатекера и лабиринт. Как видно из табл. 35, в отличие от суммы элеутерозидов (5 мг/100 г), препарат родиолы существенно сократил время пробега по лабиринту и почти вдвое ускорил подъем животных по канату, что свидетельствует о стимулирующем условно-

рефлекторную деятельность влиянии препаратов родиолы; возрос также и горизонтальный компонент ориентировочного рефлекса.

Т. Ф. Мариной (1981) исследовано влияние родозина на условный оборонительный рефлекс избегания (УРИ). Опыты проведены на 67 белых крысах обоего пола массой 120—180 г по методу L. Cook, E. Weidly (1957). В первой серии опытов автор наблюдала влияние родозина на процесс формирования УРИ. Ежедневно в течение 10 дней предъявляли животным по 10 сочетаний условного (звонок) и безусловного (электрический ток напряжением 50—80 В) раздражителей. Препарат вводили подкожно за 30 мин до помещения животных в камеру в дозах 0,2 и 2 мл/кг, проявляющих соответственно активирующее и успокаивающее влияние на спонтанную биоэлектрическую активность мозга кроликов. Контрольные животные получали равный объем физиологического раствора. Учитывали количество правильных реакций (запрыгивание на стержень в течение 5 с) в ответ на действие условного раздражителя. Установлено, что родозин улучшает выработку УРИ. У контрольных животных количество правильных ответов в первую неделю опытов колебалось от 6±1,6 до 75%±4,9%. В группе крыс, получавших родозин, этот показатель равнялся соответственно: при дозе 0,2 мл/кг—22±4,1 и 92%±1,8% ($p<0,01$), при дозе 2 мл/кг—16±3,1 и 90%±1,8% ($p<0,005$).

Во второй серии опытов изучено действие родозина на процесс угасания УРИ. Под наблюдение брали животных с выработанным УРИ, получавших в течение 10 дней родозин или физиологический раствор (контрольная группа). Еженедельно в течение месяца учитывали количество правильных реакций в ответ на 10 предъявлений условного раздражителя. Препарат в этот период животным не вводили. Родозин тормозил угасание УРИ. Особенно четко этот эффект проявился при дозе препарата 0,2 мл/кг. У контрольных крыс количество правильных ответов на 3-й и 4-й неделе наблюдений составляло 40±8,9 и 28%±8,9%. У крыс, получавших родозин, этот показатель был равен соответственно 70±9,2 и 56%±9,2% ($p=0,02$).

В третьей серии опытов учитывали влияние однократного введения родозина на длительность скрытого периода УРИ через 30 мин, 1 и 2 ч после введения препарата. Родозин в дозе 2 мл/кг через 1 ч после инъек-

ции вызывал удлинение этого показателя на 27% ($p = 0{,}03$).

Таким образом, родозин облегчает выработку и замедляет угасание УРИ у крыс, что, по-видимому, обусловлено благоприятным действием его на процесс формирования памяти.

По современным представлениям процесс формирования энграмм обеспечивается взаимодействием различных медиаторных систем мозга. В основе фиксации следа памяти лежат холинергические механизмы [Ильюченок Р. Ю., 1977]. Катехоламины и серотонин не только модулируют функцию холинергических синапсов, но и прямо влияют на процесс обучения и памяти. Так, норадренергическая система мозга является частью общей положительной подкрепляющей системы [Crow T., 1972]. Серотонинергические механизмы более причастны к процессам консолидации памяти [Кругликов Р. И., 1978]. При разрушении дофаминергической системы мозга ослабляется прочность временных связей. Работами Е. А. Громовой и соавт. (1976), Н. Л. Векшиной и соавт. (1976) показано, что серотонинергические механизмы мозга облегчают выработку навыков с эмоционально положительным подкреплением; роль норадренергических систем диаметрально противоположна — они способствуют выработке условных рефлексов с эмоционально отрицательным подкреплением.

Очевидно, под влиянием препаратов родиолы облегчается формирование условных рефлексов как с эмоционально отрицательным (УРИ), так и с эмоционально положительным подкреплением. Универсальность действия препаратов золотого корня объясняется, по-видимому, сложным и разносторонним влиянием их на нейрохимические процессы мозга.

Глава VI

ВЛИЯНИЕ РОДИОЛЫ НА ЭНДОКРИННЫЕ ЖЕЛЕЗЫ И ПЕЧЕНЬ

Психостимуляторы растительного происхождения оказывают определенное влияние на железы внутренней секреции. Так, И. И. Брехман (1957, 1968) отмечает, что женьшень и элеутерококк обладают гонадотропным, эстрогенным и антидиуретическим действием. По данным Т. П. Васильевой (1961), экстракт левзеи ускоряет половое созревание, открытие вагины и сроки первых родов у белых крыс. Опытами Г. Н. Бездетко с соавт. (1961) установлено положительное влияние экстрактов женьшеня и элеутерококка на течение аллоксанового диабета у крыс.

В плане изучения механизма стимулирующего и адаптогенного действия родиолы нами совместно с С. Г. Чердынцевым и Н. Д. Герасимовой проведено сравнительное исследование влияния препаратов родиолы, элеутерококка, левзеи и пиридрола на функцию щитовидной железы, надпочечников, вилочковой железы и половых желез.

Щитовидная железа

Как известно, гормонам щитовидной железы принадлежит важная роль в общем гормональном балансе организма. Помимо влияния на обмен веществ они усиливают специфическую и неспецифическую резистентность организма, в частности стимулируют активность макрофагов и способствуют выработке антител [Генес С. Г., 1963].

Наши наблюдения проведены на 124 взрослых кроликах. Функцию щитовидной железы определяли при помощи радиоактивного изотопа йода (J^{131}). Салидрозид (10—12 мг/кг) и освобожденный от спирта жидкий экстракт родиолы (1 мл/кг) вводили подкожно. Радио-

активный йод (2—5 мкК) в 0,5 мл физиологического раствора инъецировали внутривенно через 30 мин после введения препаратов родиолы. Радиоактивность железы и крови определяли через 2, 24, 48 и 72 ч.

Введение кроликам салидрозида значительно активирует функцию щитовидной железы (табл. 36). Радиоактивность железы у подопытных животных с 24-го по 72-й ч наблюдения выше, чем у контрольных ($p<0{,}05$). Аналогичные результаты получены С. Г. Чердынцевым (1970) при исследовании влияния на функциональное состояние щитовидной железы кроликов и крыс подкожных инъекций пиридрола (0,5—1 мг/кг), деалкоголизированных экстрактов элеутерококка, родиолы, женьшеня и левзеи (1 мл/кг).

Для выяснения роли головного мозга в механизме усиления функции щитовидной железы препаратами психостимуляторов было изучено их действие на накопление радиоактивного йода в щитовидной железе на фоне наркоза хлоралгидратом (150 мг/кг внутривенно) или частичной экстирпации полушарий головного мозга. Исследуемые препараты вводили одновременно с хлоралгидратом. Опыты на бесполушарных животных начинали через 20 дней после операции. Введение хлоралгидрата и удаление полушарий головного мозга у кроликов тормозят захват радиоактивного йода щитовидной железой. На этом фоне не проявляется активизирующий эффект психостимуляторов: накопление радиоактивного йода в щитовидной железе у контрольных и опытных животных происходит в одинаковой степени (см. табл. 36).

Известно, что регулирующее влияние больших полушарий головного мозга на щитовидную железу может осуществляться через гипофиз, поэтому представляло интерес исследовать действие психостимуляторов на фоне гипофизэктомии. Удаление гипофиза резко снижает активность щитовидной железы, что выражается в меньшем захвате радиоактивного йода железой оперированных животных.

Введение салидрозида гипофизэктомированным кроликам, как видно из табл. 36, не внесло существенных изменений в процесс накопления радиоактивного йода щитовидной железой, хотя у интактных животных эти препараты значительно активизировали деятельность железы.

Таблица 36

Влияние салидрозида на накопление радиоактивного йода щитовидной железой (средние из 6—12 наблюдений)

Время, ч	Радиоактивность щитовидной железы, % к введенной дозе								
	Интактные животные			С удаленными полушариями			Гипофизэктомированные		
	контроль	салидрозид	p	контроль	салидрозид	p	контроль	салидрозид	p
2	11,7±1,5	13,2±0,3	0,33	10,7±0,5	9,5±0,3	0,12	4,8±0,2	5,6±0,4	0,214
24	8,8±1,1	13,3±0,6	0,044	4,6±0,8	4,8±0,3	0,41	2,2±0,4	2,7±0,2	0,28
48	7,5±0,8	11,6±0,6	0,001	2,9±0,9	4,1±0,2	0,21	2,0±0,2	1,8±0,1	0,38
72	6,5±0,8	9,7±0,6	0,044	1,7±0,5	2,4±0,2	0,21			

Применение психостимуляторов для устранения явлений утомления при значительной физической нагрузке послужило основанием исследовать их влияние на функцию щитовидной железы у добровольцев—студентов факультета физвоспитания Томского педагогического института. Экстракты родиолы, элеутерококка, левзеи назначали внутрь по 1 мл на прием однократно через 30 мин после физической нагрузки (интенсивная игра в баскетбол в течение 40 мин). В контроле вводили соответствующее количество подкрашенного 40%-ного спирта. Радиоактивный йод испытуемые принимали внутрь через 1 ч после окончания нагрузки. Радиоактивность железы определяли через 1, 4 и 24 ч после введения J^{131}.

В контрольных наблюдениях содержание радиоактивного йода в щитовидной железе исследуемых лиц составило в указанные сроки измерений 3,9±0,14; 5,7±0,5; 10,2%±0,6%. После введения экстракта родиолы через 1 ч в щитовидной железе обнаружено 4,8±0,5% радиоактивнвого йода, через 4 ч — 7,7%±0,6% и через сутки—14,1%±0,8%. Экстракты элеутерококка и левзеи также вызывали повышение накопления радиоактивного йода. Процент содержания соответственно составлял: через 1 ч—4,9±0,5 и 5,4±0,4; через 4 ч—7,5±0,5 и 8,4±0,7; через сутки—14,5±0,8 и 15,1±0,7 от введенной дозы.

Назначение исследуемых препаратов на фоне мышечного утомления сопровождалось более интенсивным накоплением радиоактивного йода в щитовидной железе. Так, через 24 ч после приема J^{131} в контроле радиоактивность железы составила (%): 11,3±0,2, после введения экстракта родиолы—21,0±2,3, элеутерококка — 16,8±0,8 и левзеи — 21,7±0,9.

Таким образом, все исследованные психостимуляторы усиливают накопление радиоактивного йода в щитовидной железе. У кроликов этот эффект не проявляется на фоне наркоза хлоралгидратом, частичной экстирпации больших полушарий головного мозга, удаления гипофиза или блокирования синтеза тиреоидного гормона 6-метилтиоурацилом. По-видимому, активирующее действие психостимуляторов на щитовидную железу осуществляется через систему большие полушария головного мозга—гипофиз.

Для выяснения роли других эндокринных желез в механизме активирующего влияния салидрозида на

функцию щитовидной железы С. Г. Чердынцев (1970) провел соответствующие исследования на фоне удаления половых желез и тимуса. Тесная функциональная связь половых желез со щитовидной общеизвестна. Нарушение функции последней может привести к расстройствам: полового развития, овуляции, беременности и менструаций. С другой стороны, экспериментальными исследованиями выявлено понижение активности щитовидной железы кроликов в последние дни беременности.

Опыты проведены на 15 кастрированных кроликах через 10—12 дней после операции. Как видно из табл. 37, кастрация приводит к значительному понижению накопления радиоактивного йода щитовидной железой, что согласуется с данными С. Г. Чердынцева (1961, 1967). Введение салидрозида (20 мг/кг) не повлияло на функцию щитовидной железы кастрированных животных, хотя и сохранилась тенденция к увеличению накопления радиоактивного йода. По-видимому, понижение тонуса больших полушарий головного мозга вследствие кастрации и снижение функции гипофиза по механизму обратной связи приводят к ослаблению стимулирующего эффекта салидрозида на щитовидную железу.

Таблица 37

Влияние салидрозида на накопление радиоактивного йода щитовидной железой кроликов (средние из 8—12 наблюдений)

Время ч	Радиоактивность щитовидной железы, % к введенной дозе				
	фон	Кастрация		Тимэктомия	
		контроль	салидрозид	контроль	салидрозид
2	12,1±1,8	8,5±0,5	9,6±0,5	10,1±0,2	10,4±0,5
24	12,2±1,9	7,3±1,3	7,8±0,9	4,4±0,2	5,6±0,6
48	11,8±2,5	5,8±2,0	6,8±1,1	2,7±0,1	2,9±0,3
72	10,0±0,7	3,1±1,3	3,6±0,3	1,7±0,2	1,9±0,2

Тимэктомию производили у кроликов в 6-месячном возрасте по методике, разработанной в нашей лаборатории [Чердынцев С. Г., 1970]. Эксперименты по радиоиндикации щитовидной железы начинали через 20 дней

после операции. Полноту удаления вилочковой железы определяли посмертно.

Тимэктомия вызывает резкое снижение накопления радиоактивного йода в щитовидной железе (табл. 37). Особенно значительны различия в накоплении радиоактивного йода железой контрольных и подопытных животных через сутки и более после введения J^{131}. Вероятно, в связи с нарушением синтеза тиреоидного гормона радиоактивный йод в виде неорганического соединения быстрее выводится из организма. Введение салидрозида существенно не повлияло на накопление железой радиоактивного йода.

Следовательно, удаление половых желез или вилочковой железы блокирует стимулирующее влияние салидрозида на щитовидную железу. Эти данные свидетельствуют в пользу ранее высказанного представления о роли гормонального фона в реализации эффектов препаратов родиолы.

Надпочечники и вилочковая железа

Адаптогенное действие препаратов родиолы (см. гл. VII) в условиях целого организма реализуется через большие полушария головного мозга, причем в этом эффекте принимает участие и ряд эндокринных желез, в частности гипофиз-адреналовая система, создающих определенный гормональный фон организма. В плане дальнейшего развития этих представлений нами совместно с С. Г. Чердынцевым, Н. М. Тихоновой, В. В. Лопуховой и Н. К. Трапезниковой (1969) изучено влияние салидрозида в сравнении с пиридролом на функциональное состояние коры надпочечников и вилочковой железы у интактных животных и при мышечной нагрузке различной длительности, которую можно рассматривать как стрессорное воздействие.

Опыты проведены на 307 белых крысах-самцах массой 120—150 г. Животные плавали в аквариуме при температуре 29—30° в течение: а) 5 ч, б) 7 дней по 3 ч ежедневно, в) 6 дней по 2 раза в день с перерывом в 1 ч до крайней степени утомления (крысы начинали тонуть); животным этой группы к хвосту прикрепляли груз из расчета 4 г на 100 г массы тела. По окончании плавания крысы подвергались декапитации.

Для характеристики функционального состояния коры надпочечников определяли: содержание в них сво-

бодной аскорбиновой кислоты [Асатиани В. С., 1956] и холестерина [Тодоров Й., 1963], в плазме периферической крови уровень 11-оксикортикостероидов (11-ОКС) [Панков Ю. А., Усватова И. Я., 1966]. Для гистохимического исследования вырезали кусочки из надпочечников и вилочковой железы. Ткани надпочечников фиксировали 12%-ным нейтральным формалином с последующим приготовлением срезов на замораживающем микротоме и окраской карбол-уксусным суданом III по Джексону; аскорбиновую кислоту в надпочечниках выявляли по методу Жиру и Леблона [Ромейс Б., 1954]. Ткани вилочковой железы фиксировали жидкостью Карнуа, заливали в парафин и определяли ДНК посредством реакции Фельгена. Салидрозид (20 мг/кг) и пиридрол (1 мг/кг) вводили подкожно: однократно перед 5-часовым плаванием и ежедневно по 1 разу в день при многодневных нагрузках.

Ранее С. Г. Чердынцевым с соавт. (1968) было установлено, что однократная инъекция крысам родозина (1 мл/кг) и пиридрола (1 мг/кг), а также курсовое введение этих препаратов в течение 10 дней существенно не отражаются на функции коры надпочечников и состоянии вилочковой железы. Под влиянием 10-дневного назначения экстракта элеутерококка (1 мл/кг) в надпочечниках отмечено некоторое снижение концентрации холестерина и существенное уменьшение содержания аскорбиновой кислоты ($p < 0{,}001$).

В наших экспериментах 5-часовое плавание крыс сопровождалось значительным увеличением уровня 11-ОКС в плазме крови (с 10,7 до 17,9 мкг%), снижением в ткани надпочечников содержания холестерина (на 31%) и аскорбиновой кислоты (на 39%) (табл. 38). Гистохимическое исследование распределения липидов и аскорбиновой кислоты также показало, что 5-часовое плавание приводит к заметному уменьшению количества указанных веществ в надпочечниках; капли липидов в пучковой зоне очень мелкие, находятся только в наружных участках ее; глыбки аскорбиновой кислоты в клетках сетчатой зоны крыс встречаются в меньшем количестве, чем у интактных животных.

Со стороны вилочковой железы, которая функционально связана с надпочечниками, в особенности при стрессорных ситуациях [Selye H., 1960], наблюдается резкое уменьшение массы (на 50%). Реакцией Фельгена выявляется значительное уменьшение количества лим-

Таблица 38

Влияние салидрозида и пиридрола на некоторые показатели функционального состояния надпочечников и вилочковой железы крыс при мышечных нагрузках

Условия опыта	11-ОКС в крови, мкг%	Содержание в надпочечниках		Масса вилочковой железы, мг
		холестерина, мг/г	аскорбиновой кислоты, мг%	
Плавание 5 ч				
Исходный фон	10,7±0,9	37,7±3,2	288±19,8	323±22,0
Контроль	17,9±1,7	26,2±2,6	176± 9,7	160±21,7
рф	0,002	0,005	0,000	0,000
Салидрозид	11,1±0,9	22,8±1,5	206±16,3	232±12,8
рф	0,7	0,001	0,007	0,003
рк	0,002	0,3	0,1	0,011
Пиридрол	20,0±1,8	8,0±4,0	176± 9,5	416±30,0
рф	0,000	0,000	0,000	0,024
рк	0,5	0,002	0,5	0,000
Ежедневное плавание по 3 ч в течение недели				
Исходный фон	10,7±0,9	37,7±3,2	288±19,8	323±22,0
Контроль	12,0±0,9	28,0±3,0	168±11,8	192±15,9
рф	0,3	0,043	0,000	0,000
Салидрозид	10,1±0,4	23,4±4,3	182±20,9	217±23,9
рф	0,6	0,016	0,002	0,005
рк	0,7	0,4	0,6	0,4
Пиридрол	12,7±1,2	29,0±9,9	165±8,7	113±13,1
рф	0,2	0,4	0,000	0,000
рк	0,4	0,9	0,3	0,002
Ежедневное плавание до утомления в течение 6 дней				
Исходный фон	10,7±0,9	29,2±0,8	331±20,3	440±25,6
Контроль	6,2±0,7	17,0±1,8	181±17,5	182±11,7
рф	0,001	0,000	0,000	0,000
Салидрозид	9,5±0,7	18,4±2,1	324± 7,0	186±17,5
рф	0,3	0,000	0,8	0,000
рк	0,005	0,6	0,000	0,8
Пиридрол	8,5±0,6	15,9±1,8	233±14,1	187±9,5
рф	0,06	0,000	0,001	0,000
рк	0,024	0,7	0,003	0,8

фоцитов в корковом веществе по сравнению с интактными животными. Распределение ДНК в ядрах сохранившихся лимфоцитов необычное, во многих из них ДНК обнаруживается в виде различной величины глыбок, без особого порядка разбросанных по кариоплазме. В последней имеются участки, не содержащие глыбок. В других лимфоцитах ДНК определяется только около ядерной мембраны. Таким образом, результаты реакции Фельгена на срезах вилочковой железы показывают резкое уменьшение количества лимфоцитов, что характерно для инволюции этого органа, обнаруженной и при стрессе [Зарудин В. В., 1966].

Описанные выше изменения в надпочечниках и вилочковой железе указывают на стимуляцию гипофиз-адреналовой системы и позволяют рассматривать плавание крыс в течение 5 ч как стадию тревоги общей адаптационной реакции. Профилактическое однократное введение животным салидрозида препятствует развитию стресс-реакции. Уровень 11-ОКС в плазме крыс, плававших после инъекции салидрозида, существенно не отличается от исходного фона и составляет 11,1 мкг%; количественное содержание в ткани надпочечников аскорбиновой кислоты и холестерина уменьшается на фоне действия салидрозида примерно в такой же степени, как и в контрольной группе животных (см. табл. 38); гистохимически у опытных животных не обнаружено значительных изменений в распределении липидов и аскорбиновой кислоты в коре надпочечников по сравнению с нормой.

Салидрозид тормозит инволюцию вилочковой железы (снижение массы лишь на 28,5%). Судя по реакции Фельгена, количество лимфоцитов в корковом веществе увеличено по сравнению с предыдущей серией. Ядра лимфоцитов окрашиваются значительно ярче, хотя распределение ДНК в них не совсем обычное (слишком интенсивно окрашена кариоплазма).

Совершенно иную картину со стороны надпочечников и вилочковой железы при 5-часовом плавании вызывает пиридрол. Как видно из табл. 38, уровень 11-ОКС в плазме крови под влиянием препарата существенно не меняется по сравнению с контрольной группой и почти в два раза превышает исходный фон, резко снижается содержание в надпочечниках холестерина и аскорбиновой кислоты. Вместе с тем пиридрол вызывает статистически достоверное увеличение вилочковой железы (до

416 мг) и незначительно повышает количество лимфоцитов по сравнению с фоновыми опытами. Детальное изучение их ядер позволяет обнаружить довольно интенсивную окраску кариоплазмы. На фоне кариоплазмы встречаются крупные беспорядочно разбросанные фельген-позитивные глыбки.

Более длительная дозированная мышечная нагрузка (плавание крыс по 3 ч в течение недели) сопровождается, очевидно, наступлением второй стадии стресса, стадии резистентности. Действительно, по окончании плавания уровень 11-ОКС в крови подопытных животных существенно не отличается от исходного фона и составляет 12,0 мкг%. Содержание в надпочечниках холестерина и аскорбиновой кислоты снижается примерно в такой же степени, как и после 5-часового плавания. Гистохимическое изучение вилочковой железы в данной серии опытов позволяет выявить лишь незначительные отклонения от нормы в количестве лимфоцитов и распределении в них ДНК.

Введение салидрозида не отражается на уровне 11-ОКС в крови, содержании в надпочечниках холестерина и аскорбиновой кислоты. Гистохимический анализ вилочковой железы после введения салидрозида свидетельствует об отчетливом увеличении количества лимфоцитов по сравнению с контрольной группой животных. Кариоплазма лимфоцитов, как правило, равномерно и необычно ярко окрашена. На этом фоне удается рассмотреть довольно часто встречающиеся глыбки фельген-позитивного материала. Применение пиридрола в аналогичных условиях опыта существенно не изменяет количества лимфоцитов в корковом веществе вилочковой железы. Ядра лимфоцитов плохо видны вследствие неотчетливости контуров ядерной мембраны и неяркого окрашивания кариоплазмы.

В следующей серии опытов мы использовали недозированную мышечную нагрузку большой интенсивности и длительности: животных заставляли плавать с дополнительным грузом в течение 6 дней по 2 раза в день с перерывом в 1 ч до полного утомления. Суммарное время плавания каждой крысы контрольной группы в среднем составляло (650±19) мин. После такого воздействия у животных наступают изменения функционального состояния коры надпочечников, оцениваемые нами как стадия истощения стресса. Уровень 11-ОКС в плазме крови снижается на 42,1% по сравнению с исходным фоном и

составляет 6,2 мкг%. В ткани надпочечников значительно уменьшается содержание холестерина и аскорбиновой кислоты. Ядра лимфоцитов вилочковой железы едва окрашиваются, в них нечетко выявляется ядерная мембрана, на фоне бледной кариоплазмы обнаруживаются единичные глыбки, состоящие из ДНК. Встречаются ядра в виде бесформенных бледно окрашенных комочков. ДНК в эпителиальных клетках, как правило, локализуется под ядерной мембраной и в единичных глыбках, расположенных без особого порядка. Общее количество лимфоцитов органа по сравнению с фоном заметно снижено.

Крысы, получавшие салидрозид и пиридрол, плавали (1100±32) и (800±39) мин соответственно, т. е. на 450 и 150 мин дольше контрольных животных ($p=0{,}000$ и 0,004). Оба препарата препятствуют снижению уровня 11-ОКС в плазме крови и содержания аскорбиновой кислоты в надпочечниках. Однако по влиянию на работоспособность и антистрессорному действию салидрозид существенно превосходит пиридрол. Несмотря на то, что крысы, которым вводили салидрозид, плавали дольше ($p=0{,}000$), изменения функции коры надпочечников у них выражены в меньшей степени (концентрация 11-ОКС в плазме и аскорбиновой кислоты в надпочечниках близка к исходному фону), чем в группе «пиридроловых» животных.

Аналогичная закономерность обнаружена и при гистохимическом исследовании вилочковой железы. У крыс, получавших салидрозид, больше лимфоцитов с ярко окрашенными ядрами. На фоне действия пиридрола увеличение количества лимфоцитов по сравнению с контролем менее выражено. Ядра лимфоцитов бледные, в них преобладают единичные крупные глыбки, расположенные на едва заметно окрашенном фоне.

Таким образом, салидрозид препятствует проявлению реакции тревоги; пиридрол, напротив, усиливает гиперфункцию коры надпочечников. Оба препарата существенно не влияют на фазу резистентности и задерживают наступление стадии истощения стресса. Последний эффект более выражен в опытах с введением салидрозида. Следовательно, регулирующее влияние препаратов родиолы направлено на нормализацию состояния коркового слоя надпочечников. Оно обнаруживается лишь в тех случаях, когда дополнительные воздействия, применяемые в качестве функциональных нагрузок, вызывают

возбуждение или истощение гипофизарно-надпочечниковой системы.

Половые железы

Нашей сотрудницей Н. Д. Герасимовой (1966, 1969) изучено влияние родозина на эстральный цикл самок белых мышей. Опыты выполнены на половозрелых, инфантильных и кастрированных животных. Родозин в дозе 2,5 мл/кг инъецировали внутримышечно ежедневно: половозрелым мышам в течение четырех недель, инфантильным и кастрированным — трех недель.

Внутрисекреторная функция яичников оценивалась по таким показателям, как: масса рогов матки, яичников, состояние проводящих путей, наступление течки у неполовозрелых животных, изменение эстрального цикла по картине влагалищных мазков у половозрелых самок. По окончании опыта производилось макроскопическое и гистологическое изучение яичников и рогов матки.

Курсовое введение родозина половозрелым мышам вызывало удлинение продолжительности течки до 2,8 дня (у контрольных 1,3 дня), укорочение периода покоя до 2,2 дня (в контроле 3,8 дня), изменение соотношения количества эстральных дней и дней покоя в сторону увеличения относительного числа дней эструса (с 29 до 56%). У животных, получавших родозин, наблюдалось статистически значимое увеличение массы рогов матки и яичников соответственно до (59,5±1,59) и (9,1±0,45) мг [у контрольных (39,6±4,11) и (6,4±0,65) мг].

У подавляющего большинства подопытных животных обнаружено увеличение количества растущих фолликулов и объема яйцеклеток. В последних выявлены укрупненные ядра с большим, чем в контроле, числом ядрышек. Кроме того, под влиянием родозина происходило накопление РНК в цитоплазме яйцевых клеток, пролиферация и набухание покровного и железистого эпителия рогов матки, появление в эндометрии децидуальных клеток. Таким образом, под влиянием родозина наблюдается стимуляция внутрисекреторной функции яичников, в частности стадии овогенеза. Наряду с этим наступает более выраженная подготовка слизистой рогов матки к восприятию оплодотворенного яйца.

С целью выявления возможного эстрогенного и гонадотропного действия родозина были проведены эксперименты на кастрированных и инфантильных самках белых

мышей. Кастрация почти не отражается на массе тела, но масса рогов матки снижается (табл. 39). Родозин не оказывает существенного влияния на массу кастрированных животных, а также на массу рогов матки. Исследование влагалищных мазков показало, что при кастрации прекращается циклическая деятельность половых желез.

Таблица 39

Влияние родозина на массу рогов матки и яичников (мг) самок белых мышей (средние из 10—12 наблюдений)

Условия опыта	Масса рогов матки	Масса яичников
Половозрелые	39,6±4,11	6,4±0,65
Половозрелые+родозин	59,5±1,59	9,1±0,45
Инфантильные	24,0±7,79	7,4±0,43
Инфантильные+родозин	25,0±4,76	8,0±0,75
Кастрированные	41,1±6,34	—
Кастрированные+родозин	42,5±5,72	—

Чистой стадии «чешуек», характерной для эструса, как у контрольных животных, так и после введения родозина выявить не удалось. При микроскопическом исследовании не обнаружено гиперемии рогов матки, обычно появляющейся после введения эстрогенных веществ. Обращает внимание, что морфологические изменения в рогах матки, вызванные кастрацией, оказались менее выражены у животных, получавших родозин. По-видимому, препарат благоприятно влияет на трофику органов половой сферы. Аналогичным действием, как известно, обладают эстрогены.

Систематическое введение родозина неполовозрелым самкам белых мышей в течение трех недель существенно не отразилось на скорости полового созревания животных. Эстральная реакция наступала в те же сроки и имела ту же динамику, что и в контроле. Не обнаружено существенных различий в массе яичников и рогов матки, а также в скорости созревания фолликулов. Очевидно, родозин не обладает гонадотропными свойствами.

Удлинение фазы эструса и укорочение промежуточных фаз эстрального цикла под влиянием родозина у

половозрелых самок и отсутствие этого эффекта у инфантильных и кастрированных особей позволяет предположить, что для проявления стимулирующего действия препаратов родиолы на половую сферу самок необходим определенный гормональный фон.

У настоя родиолы розовой в опытах на рыбках гуппи выявлены андрогенные свойства [Комар В. В. и соавт., 1981], эквивалентные концентрации 0,25 мг% метилтестостерона; предполагается также наличие у препарата анаболической активности.

Внешнесекреторная функция печени

Исходя из имеющихся в литературе сведений [Саратиков А. С., Скакун Н. П., 1977] об усилении психостимуляторами секреции желчи, наши сотрудники Л. И. Дубро и М. И. Соловьева (1968а, б) исследовали холеретическую активность препаратов родиолы и пиридрола в хронических опытах на 7 собаках с постоянной фистулой желчного пузыря и влияние этих препаратов на выделение с желчью бромсульфалеина (БСФ). Родозин в дозах 0,1—0,5 мл/кг оказывал нормализующее действие на холерез. Так, при низком уровне фоновой секреции увеличение желчеотделения достигало 100—300%. Напротив, при повышенном холерезе секреция желчи снижалась. При нормальном уровне желчеотделения действие родозина не сказывалось, проявлялся лишь слабый холеретический эффект. Пиридрол (0,1 и 1 мг/кг) оказывал незначительное и непостоянное стимулирующее действие на желчеотделение.

Экскреторную функцию печени исследовали на морских свинках. Родозин (1 мл/кг) и салидрозид (20 мг/кг) ускоряли выделение БСФ с желчью, пиридрол (0,1 и 1 мг/кг) незначительно замедлял этот процесс. Анализ кривых выделения красителя свидетельствует о более полной экскреции введенного БСФ под влиянием препаратов родиолы.

По данным О. Д. Барнаулова и соавт. (1986), экстракт родиолы розовой, а также выделенные из него вещества розавин, розин, розиридин и салидрозид) обладают гепатозащитными свойствами на фоне интоксикации CI_4.

Глава VII

АДАПТОГЕННЫЕ СВОЙСТВА РОДИОЛЫ

Препараты родиолы, подобно некоторым другим представителям группы женьшеня, обладают адаптогенными свойствами. Они повышают устойчивость организма к действию различных факторов химической, физической и биологической природы.

По мнению Н. В. Лазарева (1961, 1963) адаптогенное действие лекарственных веществ обусловлено развитием в организме «состояния неспецифически повышенной сопротивляемости» (СНПС). Оно выявляется, как правило, в тех случаях, когда необходимо напряжение компенсаторно-защитных механизмов организма, причем СНПС выражается двояким образом: в виде повышения устойчивости к дополнительным нагрузкам (например, повышения работоспособности) и в виде регулирующего эффекта. Симптомом последнего можно считать более быструю нормализацию возникших при различных воздействиях сдвигов, независимо от того, в какую сторону эти отклонения направлены. Н. А. Минкина и Е. И. Люблина (1968) полагают, что СНПС, возникшее при привыкании к ядам, может проявляться в виде регулирующего влияния, повышения работоспособности и возрастания мышечной силы, увеличения иммунологической активности и сопротивляемости к инфекциям.

СНПС можно достигнуть двумя путями: 1) постепенно приучая организм к воздействию неблагоприятных факторов внешней среды и 2) однократным введением лекарственных веществ, обладающих адаптогенными свойствами [Брехман И. И.. 1968], в частности психостимуляторов-адаптогенов.

В предыдущих главах было описано повышение препаратами родиолы мышечной работоспособности, что является одним из важных признаков формирования

в организме СНПС и обнаруживается при применении различных функциональных нагрузок. Теперь мы рассмотрим присущие родиоле свойства регулирующего влияния при некоторых экспериментальных воздействиях, вызванных факторами химической и биологической природы.

Антитоксическое действие родиолы проявляется по отношению к различным химическим веществам. Как и другие психостимуляторы-адаптогены, она обладает антигипнотическими и антинаркозными свойствами. В табл. 40 обобщены результаты исследования антинаркозного действия препаратов родиолы и элеутерококка. Как видно из таблицы, экстракт родиолы (деалкоголизированный), родозин и салидрозид, введенные белым мышам подкожно или внутрибрюшинно за 30—60 мин до воздействия наркотика, ослабляют наркозный эффект (удлиняют время засыпания и сокращают продолжительность сна) бензина, барбитал-натрия, гексенала, эфира и не оказывают пробуждающего действия по отношению к хлоралгидрату и ацетону. Наиболее сильное антинаркозное действие выявлено в опытах с бензином. Так, если длительность сна контрольных мышей при действии наркотика принять за 100%, то у животных, получавших предварительно родозин, она составляла в опытах с бензином 19%, гексеналом и барбитал-натрием—54 и 62%.

Введение мышам 0,1 мл экстракта родиолы в течение 10 дней увеличивает $ЛД_{50}$ 40%-ного этилового спирта с 24,1 до 56,2 мл/кг (М. Ф. Нехода).

Выделенные из родиолы розовой и родиолы морозной новые соединения: розавин, розарин, розин, розиридин и алгинозид (см. гл. 1) — также обладают антигипнотическими свойствами. Аналогично салидрозиду они проявляют пробуждающее действие по отношению к снотворному эффекту хлоралгидрата и барбитал-натрия [Соколов С. Я. и соавт., 1985].

Исследования М. И. Зотовой на 12 добровольцах (мужчины в возрасте 20—28 лет) с помощью корректурного теста по вышеописанной методике (гл. III) выявили положительное влияние экстракта родиолы на умственную деятельность при одновременном назначении со 100 мл 40%-ного этилового спирта. В контрольных наблюдениях через час после приема спирта число прокорректированных знаков существенно не измени-

Таблица 40

Антинаркозное действие препаратов родиолы и элеутерококка [Аксенова Р. А., 1968; Елькин А. И., 1970а]

Условия опыта	Доза на 1 кг массы, мл	Кол-во мышей	Время наступления сна, мин		Длительность сна, мин	
			M±m	p	M±m	p
Барбитал-натрий[1] (150 мг/кг)						
Контроль	5	23	33±4,5		237±25,6	
Экстракт родиолы	5	39	38±4,6	0,42	133±22,8	0,002
Салидрозид[4]	100	35	35±1,8	0,68	147±10,5	0,002
Бензин[2] (50 мг/л)						
Контроль	5	10	33±3,7		11±3,7	
Родозин	5	10	44±2,8	0,015	2±0,4	0,015
Экстракт элеутерококка	5	10	42±3,1	0,071	3,2±0,4	0,035
Ацетон (120 мг/л)						
Контроль	5	17	32±1,1		5±1,2	
Родозин	5	17	33±1,0	0,48	6,0±1,2	0,54
Экстр. элеутерококка	5	17	34±1,3	0,27	5,3±0,7	0,84
Гексенал (70 мг/кг)						
Контроль	5	10	9±0,2		39±2,3	
Родозин	5	10	16±0,5	0,000	21±0,6	0,000
Экстр. элеутерококка	5	10	15±0,8	0,000	20±0,9	0,000
Хлоралгидрат (300 мг/кг)						
Контроль	5	10	21±1,3		19±2,2	
Родозин	5	10	19±1,4	0,31	20±2,6	0,54
Экстр. элеутерококка	5	10	20±1,8	0,61	19±1,9	1,0
Эфир (0,45 мл/л)[3]						
Контроль	5	10	118±2,7		156±3,6	
Родозин	5	10	151±3,2	0,000	118±1,6	0,000
Экстр. элеутерококка	5	10	145±2,7	0,000	127±3,7	0,000

[1] Барбитал-натрий, гексенал и хлоралгидрат вводили подкожно.

[2] В парах бензина мыши находились 60 мин, ацетона — 50 мин, эфира — 5 мин, затем животных извлекали из камеры и фиксировали длительность сна.

[3] В опытах с эфиром время в секундах.

[4] Салидрозид в миллиграммах.

лось, но резко возросло количество ошибок (на 77%). У лиц, получавших спирт с добавлением 10 капель экстракта родиолы, число ошибок увеличилось лишь на 15%.

Судя по наблюдениям А. И. Елькина (1973), антинаркотический эффект препаратов родиолы осуществляется при участии м- и н-холинореактивных систем. На фоне действия холинолитиков: пентамина (100 мг/кг), пахикарпина (50 мг/кг) и атропина (1,6 мг/кг) — антигипнотическое влияние родозина на показатели гексеналового сна либо не проявляется, либо извращается (удлинение продолжительности сна).

Антитоксическое действие родиолы выявлено по отношению к метгемоглобинообразователям: нитриту натрия и анилину [Елькин А. И., 1970 б, 1971]. Внутрибрюшинное введение белым мышам родозина в дозе 5 мл/кг за 30 мин до инъекции нитрита натрия (180 мг/кг) достоверно увеличивало как число выживших животных, так и продолжительность жизни погибших мышей. В контрольной группе после введения нитрита натрия выжило 18% животных, родозин сохранил жизнь 60% мышей. В опытах с анилином (650 мг/кг) существенное увеличение числа выживших животных наблюдалось лишь после профилактического ежедневного введения 2 мл/кг родозина в течение 7 дней. Препарат не влиял на образование и скорость исчезновения из крови телец Гейнца.

Четкий защитный эффект родозина (5 мл/кг) обнаружен при остром отравлении мышей хлорофосом (750 мг/кг подкожно): гибель животных снизилась с 73 до 26% ($p < 0{,}001$). Родозин не влиял на антихолинэстеразную активность хлорофоса; препарат не вызывал существенных изменений активности холинэстеразы крови и мозга как у интактных мышей, так и у животных, подвергнутых интоксикации хлорофосом [Елькин А. И., 1973].

Родозин в дозе 5 мл/кг при профилактическом введении белым мышам в течение 7 дней ослаблял интенсивность судорог и статистически значимо ($p = 0{,}001$) увеличивал выживаемость животных при действии токсических доз стрихнина (1,0—1,2 мг/кг). Однократная инъекция родозина оказалась неэффективной [Хохлов Г. С., 1968 а].

Получены положительные результаты при профилактическом введении родозина мышам, находящимся в герметической камере [Хохлов Г. С., 1968 б]. Препарат задерживал развитие судорог и вдвое увеличивал продолжительность жизни подопытных животных (на 19,8 мин; $p<0{,}001$) [14]. По-видимому, этот эффект обусловлен снижением потребления кислорода животными под влиянием родозина. В экспериментах с регистрацией газообмена мышей в приборе закрытого типа родозин через 1 ч после введения уменьшал утилизацию кислорода подопытными животными на 10% [с ($9{,}1 \pm 0{,}06$) до ($8{,}1 \pm 0{,}28$) мл/мин/100 г; $p<0{,}05$]. Вместе с тем препарат тормозил депримирующее влияние хлорида лития (500 мг/кг внутрибрюшинно) на газообмен (В. М. Шолохов).

Исследование влияния экстракта родиолы на восстановление печени мышей и крыс после частичной гепатэктомии показало, что введение препарата в дозе 0,5 мл/кг ежедневно в течение 14 дней до операции и однократно после операции значительно повышает митотическую активность регенерирующей печени мышей. Через 36 ч после операции у опытных животных наблюдалось увеличение митотического индекса на 84% [Нетеса В. А., Вставская Ю. А., 1983].

Важным свойством веществ, обладающих адаптогенным действием, является их регулирующий, нормализующий эффект, наступающий независимо от направленности предшествующих сдвигов. В отношении препаратов группы женьшеня это свойство впервые было установлено в нашей лаборатории. Экстракты женьшеня, левзеи и элеутерококка препятствуют развитию у кроликов экспериментальных гипер- и гипогликемии, лейкоцитоза и лейкопении, эритроцитоза и эритропении [Пичурина Р. А., 1963; Саратиков А. С., Пичурина Р. А., 1965 [15]].

---

[14] Экстракт элеутерококка в этих условиях оказался неэффективным, что согласуется с литературными данными [Константинов А. А., 1965].

[15] Сходные результаты позднее были получены в лаборатории И. И. Брехмана [Дардымов И. В. и соавт., 1965; Кириллов О. И., Дардымов И. В., 1966] в опытах с некоторыми гормональными препаратами, являющимися физиологическими антагонистами. Масса надпочечников крыс, увеличивающаяся под влиянием АКТГ или уменьшающаяся под действием кортизона, при одновременном введении с гормональными препаратами экстракта элеутерококка оста-

Соответствующие эксперименты [Зотова М. И., 1965; Аксенова Р. А., 1968] показали, что аналогичным действием в отношении указанных патологических реакций периферической крови обладают и препараты родиолы. Опыты проводили на кроликах массой 1,7—3,8 кг. В течение 18 ч до опыта животные голодали.

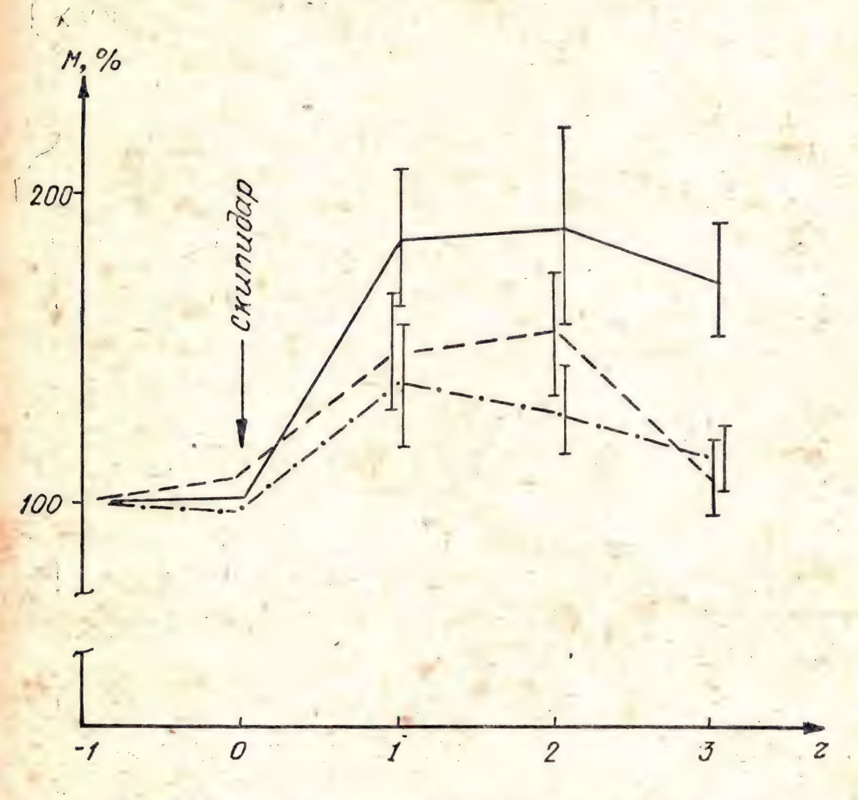


Рис. 19. Влияние салидрозида и экстракта родиолы на развитие лейкоцитарной реакции: ———— контроль; — — — — салидрозид —·—·— экстракт родиолы

Кровь для исследования брали из краевой вены уха. Лейкоцитоз вызывали однократным введением под кожу спины очищенного скипидара в дозе 0,2 мл/кг. Для воспроизведения лейкопении кроликам внутривенно

валась почти неизменной. Элеутерококк препятствовал гипертрофии (вызываемой введением 6-метилтиоурацила) и атрофии (индуцируемой назначением треоидина) щитовидных желез крыс.

вводили 0,05 мл/кг дизентерийной вакцины Флекснера «2А», содержащей 1 млрд микробных тел в 1 мл. Гипергликемию вызывали подкожной инъекцией 0,05 мл/кг 0,1%-ного раствора адреналина, а гипогликемию — введением 1 ЕД/кг инсулина. Исследуемые препараты инъецировали подкожно: салидрозид в дозе 20 мг/кг, экстракт родиолы (деалкоголизированный) — 1 мл/кг.

Введение препаратов родиолы тормозит развитие экспериментального лейкоцитоза (рис. 19). В контроле количество лейкоцитов через 1 ч после инъекции скипидара резко возрастало, достигая 183±16,3% по отношению к исходному фону (9200 в 1 мм³), и оставалось на высоком уровне в течение 3 ч опыта. На фоне профилактического введения экстракта родиолы и салидрозида лейкоцитарная реакция выражена значительно слабее ($p<0,02—0,001$): через 1 ч после инъекции скипидара процент лейкоцитов составлял соответственно 136±9,6 и 139±8,3, а через 3 ч—118±3,5 и 116±6,6 к исходному фону.

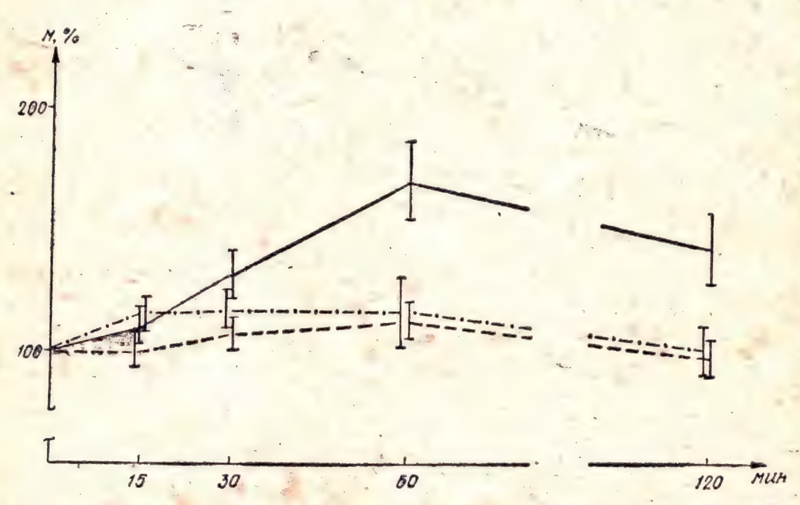


Рис. 20. Влияние салидрозида и экстракта родиолы на развитие адреналиновой гипергликемии: ———— контроль; — — — салидрозид; —.—.— экстракт родиолы

Экстракт родиолы при введении с «лечебной» целью, т. е. на фоне уже развившейся лейкоцитарной реакции (количество лейкоцитов составляет 195% к фону), уменьшал содержание лейкоцитов в периферической

крови, однако статистически достоверный эффект наблюдался только через 2 ч [Зотова М. И., 1965]. Вместе с тем препарат предотвращал развитие эндотоксиновой лейкопении. В контрольных опытах через 2 ч после введения вакцины Флекснера «2а» количество лейкоцитов снижалось на 45%, а на фоне экстракта родиолы — лишь на 15%.

Экстракт родиолы и салидрозид обладают слабым и непродолжительным гипогликемическим действием. Уровень сахара в крови (в среднем 91 мг%) через 30 мин после их введения снижался на 10—14 мг%. Однако оба препарата проявляют выраженный антигипергликемический эффект. Введенные за 15 мин до инъекции адреналина они препятствуют развитию гипергликемии (рис. 20). Если в контрольных опытах через 60 мин после введения адреналина уровень сахара в крови достигал максимальной величины 150 мг%, то в опытах с экстрактом родиолы и салидрозидом максимальное повышение уровня сахара составляло лишь 117 и 97 мг%. Клиническая проверка [Колмакова Л. Ф., Кутолина Н. И., 1966] выявила слабый гипогликемический эффект у больных, страдающих сахарным диабетом, при назначении им внутрь экстракта родиолы (см. гл. VIII).

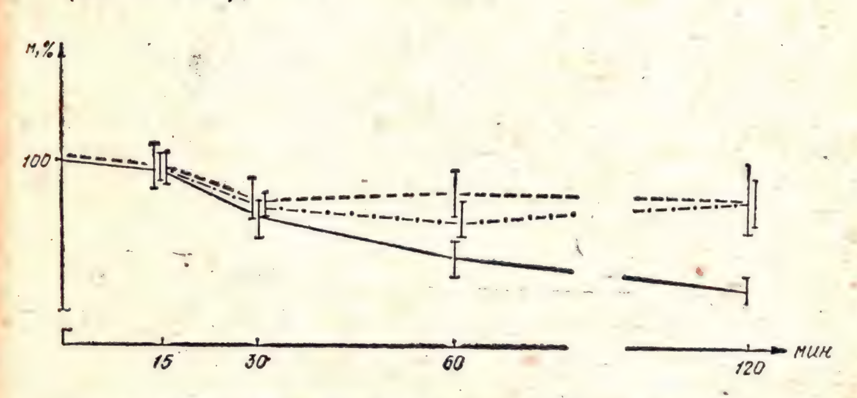


Рис. 21. Влияние салидрозида и экстракта родиолы на развитие инсулиновой гипогликемии: ———— контроль; — — — — салидрозид; —.—.— экстракт родиолы

Антигипогликемическое действие родиолы исследовано на фоне тяжелой инсулиновой гипогликемии. Подкожное введение инсулина вызывало у интактных кро-

ликов понижение концентрации сахара в крови, сопровождающееся у части животных судорогами. Исходный уровень сахара (в среднем 104 мг%) к 60-й мин достигал 62, а к 120-й мин — 46 мг%. Профилактическое (за 15 мин) введение экстракта родиолы и салидрозида препятствовало развитию инсулиновой гипогликемии. Степень снижения концентрации сахара в крови не превышала 19% (в контроле 56%) (рис. 21).

Наши сотрудники Т. А. Зимина и В. А. Хазанов (1984) выявили нормализующее влияние препаратов родиолы на биоэнергетику мозга. Изолированные митохондрии мозга крыс в весенний и осенний периоды характеризуются нестабильностью биоэнергетических показателей: весной наблюдается значительный разброс и увеличение скоростей окисления сукцината с одновременным ухудшением сопряженности процессов окисления и фосфорилирования (снижение коэффициента АДФ/О); осенью также низок этот показатель и уже диапазон дыхательного ответа на добавление в инкубационную смесь АДФ. Профилактическое введение животным в указанные сезоны п-тирозола (12,5 мг/кг внутрибрюшинно или 25 мг/кг внутрь) сопровождалось нормализацией показателей дыхательной активности митохондрий, в частности увеличением соотношения АДФ/О.

В условиях иммобилизационного стресса у крыс п-тирозол предотвращал гиперактивацию окисления сукцината митохондриями мозга при 30-минутной иммобилизации и угнетение активности сукцинатдегидрогеназы при 24-часовом стрессе. Таким образом, препараты родиолы предупреждают резкое повышение энергопродукции при стрессе, что, возможно, обусловливает их антистрессорный эффект.

В формировании СНПС, по-видимому, участвуют высшие отделы ЦНС и некоторые эндокринные железы. В. Я. Русин (1968) при исследовании механизмов развития СНПС с помощью фармакологических веществ, избирательно блокирующих функцию различных отделов нервной системы, выявил существенную роль в формировании СНПС ретикулярной формации ствола мозга.

Хотя имеются существенные различия между СНПС и классическим генерализованным адаптационным синдромом Селье, несомненно участие гипофизарно-адрена-

ловой системы в механизме адаптогенного действия препаратов группы женьшеня [Розин М. А., 1963; Брехман И. И., 1968]. Нарушение целостности различных звеньев нервно-гуморальных механизмов регуляции (повреждение головного мозга, удаление гипофиза, надпочечников, половых желез) резко ослабляет или полностью исключает ряд специфических проявлений действия женьшеня и элеутерококка. К аналогичному выводу пришли наши сотрудники [Чердынцев С. Г., Зотова М. И., 1966; Аксенова Р. А. и соавт., 1968; Сальник Б. Ю. и соавт., 1968], исследуя участие больших полушарий головного мозга, гипофиза, надпочечников, половых желез в реализации ряда эффектов препаратов родиолы (см. также гл. VI).

Для анализа антилейкоцитарного действия салидрозида [Аксенова Р. А., 1968] последний в дозе 20 мг/кг

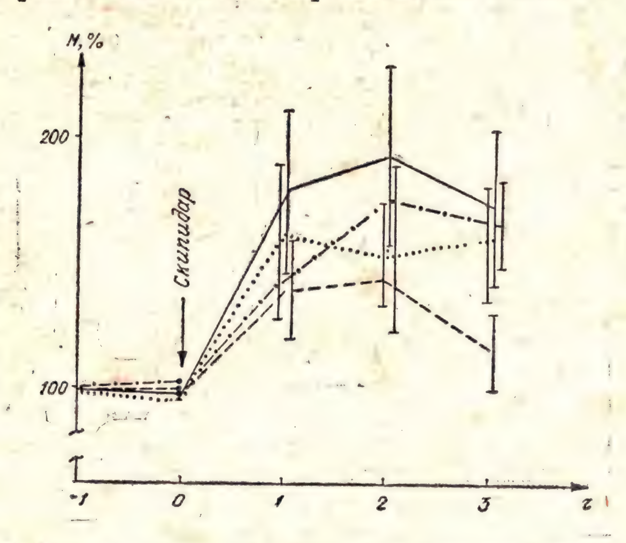


Рис. 22. Влияние салидрозида на развитие лейкоцитарной реакции. Интактные животные: _____ контроль; — — — салидрозид; бесполушарные животные: ... контроль; —.—.— салидрозид

вводили кроликам через 10—12 дней после удаления полушарий головного мозга, гипофизэктомии или кастрации. Предварительные опыты показали, что само удаление полушарий головного мозга у кроликов существенно не отражается на характере лейкоцитарной реак-

ции, наступающей после введения скипидара, по сравнению с интактными животными. Через час после инъекции скипидара количество лейкоцитов в крови контрольной группы бесполушарных животных достигало 160%±15% от исходного уровня и оставалось повышенным в течение 3 ч наблюдения. Профилактическое введение салидрозида кроликам с удаленными полушариями головного мозга не препятствовало развитию «скипидарного» лейкоцитоза, хотя у интактных животных антилейкоцитарный эффект четко выражен (рис. 22).

Лейкоцитарная реакция на введение скипидара у гипофизэктомированных кроликов развивается медленнее, чем у интактных животных, и достигает максимальной интенсивности (207%±20%) лишь к 3-му ч. Салидрозид существенно не изменяет развитие лейкоцитоза у животных с удаленным гипофизом. Сходные результаты получены и в опытах на кастрированных животных.

С целью выяснения роли гормонального фона в механизме антилейкоцитарного действия салидрозида были проведены наблюдения на кастрированных кроликах-самцах, получавших гормонозаместительную терапию, начиная со второго дня послеоперационного периода. Тестостеронпропионат (0,5 мг/кг) в масляном растворе вводили подкожно через день в течение 10 дней. У животных, которым проводилась гормонотерапия, профилактическое введение салидрозида статистически существенно ($p<0{,}001$) тормозило развитие лейкоцитарной реакции: через 3 ч после инъекции скипидара количество лейкоцитов составляло 112%±7% (в контроле 159%±8%).

Таким образом, для реализации адаптогенных свойств родиолы необходимо наличие в организме определенного гормонального фона. По-видимому, этот эффект объясняется свойством некоторых гормонов проявлять так называемое пермиссивное действие [Ingle D., 1944]. Наличие небольших количеств гормонов необходимо для осуществления некоторых реакций организма, непосредственно не связанных с эндокринной системой, они выполняют роль как бы разрешающего фактора.

Анализ антигипер- и антигипогликемических эффектов салидрозида и экстракта родиолы показал, что эти препараты существенно не изменяют характер гипергликемической реакции на подкожное введение адреналина

и гипогликемии после инъекции инсулина у кроликов с удаленными полушариями головного мозга, а также после гипофизэктомии или кастрации. Сами по себе эти процедуры (удаление полушарий, гипофиза, половых желез) существенно не отражаются на развитии гипергликемии и гипогликемии.

Необходимость целостности нейрогормональной регуляции в осуществлении метаболических эффектов препаратов родиолы и элеутерококка установили Б. Ю. Сальник (1970) и С. Г. Чердынцев (1970), которые исследовали влияние родозина и экстракта элеутерококка на некоторые показатели энергетического обмена крыс после частичного удаления больших полушарий головного мозга или адреналэктомии.

Как видно из табл. 41, введение родозина и экстракта элеутерококка интактным животным в состоянии покоя сопровождается повышением концентрации сахара в крови; содержание креатинфосфата и гликогена в скелетных мышцах существенно не изменяется. На фоне повреждения полушарий мозга и адреналэктомии эти препараты не вызывают значительных изменений исследуемых показателей.

Поскольку действие родиолы и элеутерококка на энергетический метаболизм проявляется преимущественно на фоне утомления, дальнейшие наблюдения были проведены на животных, подвергнутых воздействию физической нагрузки. В качестве последней использовали плавание крыс в течение 2 ч, так как более длительное приводило крыс к гибели. И у интактных животных, и у крыс с частично удаленными полушариями после 2-часовой работы наступало статистически достоверное снижение концентрации сахара в крови, а также КФ и гликогена в мышцах. У адреналэктомированных животных значительно снижалось лишь содержание гликогена в мышцах.

Существенно различным оказалось влияние психостимуляторов на исследуемые показатели у интактных животных и в условиях экспериментальной патологии. Так, у интактных животных экстракт элеутерококка и особенно родозин препятствовали снижению в мышцах под влиянием 2-часового плавания содержания КФ и гликогена, а в опытах на крысах с поврежденными полушариями мозга или удаленными надпочечниками их нормализующий эффект не проявлялся.

Таблица 41

Влияние родозина и экстракта элеутерококка на некоторые показатели углеводно-фосфорного обмена (мг%) крыс после частичного удаления полушарий головного мозга или адреналэктомии (средние из 8—10 наблюдений)

Показатели	Контроль		Родозин		Экстракт элеутерококка	
	покой	2 ч плавания	покой	2 ч плавания	покой	2 ч плавания
1	2	3	4	5	6	7
Интактные животные						
Сахар крови	109±3,0	91±3,4	120±1,0	103±1,0	117±2,0	108±4,0
$p_ф$		0,01		0,001		0,075
$p_к$			0,006	0,007	0,05	0,01
КФ мышц	38,3±1,4	30,9±2,3	35,6±1,0	37,2±2,1	34,2±1,1	39,6±1,7
$p_ф$		0,02		0,5		0,02
$p_к$			0,15	0,075	0,04	0,075
Гликоген мышц	526±25	252±13	529±20	320±13	582±30	275±9,0
$p_ф$		0,001		0,001		0,001
$p_к$			0,4	0,001	0,2	0,2

1	2	3	4	5	6	7
С удаленными полушариями						
Сахар крови	103±2,0	85,6±1,1	105±2,0	89,0±3,8	108±2,0	81±1,8
$p_ф$		0,001		0,004		0,001
$p_к$			0,4	0,4	0,1	0,065
КФ мышц	41,0±1,9	23,2±1,9	42,2±2,0	24,0±2,5	42,2±2,0	26,4±2,5
$p_ф$		0,001		0,001		0,001
$p_к$			0,7	0,8	0,6	0,3
Гликоген мышц	487±31	194±15	477±36	212±25	479±36	213±23
$p_ф$		0,001		0,001		0,001
$p_к$			0,8	0,5	0,8	0,5
Адреналэктомированные						
Сахар крови	96±4,0	85±6,9	94±3,2	94±1,5	102±0,9	93±3,2
$p_ф$		0,18		1,0		0,2
$p_к$			0,7	0,2	0,17	0,3
КФ мышц	30,7±2,2	26,1±2,0	29,9±1,6	24,6±2,0	30,6±1,8	26,3±0,4
$p_ф$		0,16		0,07		0,05
$p_к$			0,7	0,6	0,9	0,7
Гликоген мышц	542±48	362±28	589±43	375±25	556±30	388±33
$p_ф$		0,01		0,002		0,003
$p_к$			0,5	0,7	0,7	0,6

Таким образом, повреждение головного мозга и адреналэктомия блокируют проявление адаптогенного действия родозина и экстракта элеутерококка на энергетический метаболизм в состоянии физиологического покоя и особенно при утомлении. Аналогичную направленность изменений наблюдала Л. И. Ямпольская (1952) при угнетении ЦНС тренированных животных амиталом.

Эксперименты с гормонозаместительной терапией у адреналэктомированных крыс (введение ацетата гидрокортизона внутримышечно один раз в сутки по 2,5 мг/100 г, начиная со второго дня послеоперационного периода) свидетельствуют о несомненной роли гормонального фона в механизме действия препаратов родиолы. У адреналэктомированных животных, подвергнутых воздействию физической нагрузки, на фоне гормонозаместительной терапии наблюдается восстановление нормализующего действия родозина на концентрацию КФ в скелетной мышце.

Защитное действие родиолы, как, очевидно, и других психостимуляторов-адаптогенов [Саратиков А. С., Пичурина Р. А., 1965; Брехман И. И., 1968], не является универсальным и, несомненно, обладает определенной избирательностью, обусловливающей степень эффективности того или другого адаптогена при различных патологических состояниях.

Препараты родиолы (экстракт и родозин по 1 мл/кг), добавляемые в пищу кроликам вместе с холестерином (0,3 г/кг) в течение 4 месяцев, судя по результатам макро- и микроскопического исследования [Грацианов Д. А., Прикс В. Б., 1968], не тормозят развитие экспериментального холестеринового атеросклероза и не препятствуют продолжающемуся нарастанию атерогенеза по прекращении введения холестерина.

Адаптогенные свойства обнаружены и у новых биологически активных веществ родиолы розовой, особенно у розина и розиридина, которые повышают резистентность тканей различных органов к повреждению [Барнаулов О. Д. и соавт., 1986].

Важным и вместе с тем весьма дискуссионным является вопрос о влиянии адаптогенов на течение инфекционного процесса и особенно на неспецифическую иммунобиологическую реактивность организма. Как известно, неспецифическая реактивность находит свое отражение в реакциях организма на самые различные раз-

дражители и связана с его генетическими и физиологическими свойствами. Факторы неспецифической иммунологической реактивности обеспечивают повседневную защиту организма от многочисленных микробов внешней среды, а в случае возникновения болезни помогают его защитным силам справиться с инфекцией. В биологическом аппарате защиты организма различают гуморальные факторы (комплемент, пропердин, лизоцим и др.) и клеточные. Их совокупность и создает барьер для развития инфекционного процесса.

Н. В. Лазарев (1961, 1963) считает повышение устойчивости к инфекциям одним из характерных свойств СНПС, отличающим это состояние от «стадии тревоги» генерализованного адаптационного синдрома, при котором резистентность организма к инфекционному процессу понижена [Selye H., 1960]. По мнению Н. В. Лазарева, СНПС наступает, минуя «стадию тревоги» с присущим ей отягощением течения острой инфекции.

Действительно, П. П. Голиков и Н. П. Иконников (1962) сообщили о значительной эффективности в отношении сезонных катаров верхних дыхательных путей профилактического (в течение месяца) назначения экстракта элеутерококка (по 0,5 мл на прием) 180 молодым мужчинам в процессе их акклиматизации к условиям Приморского края.

Ю. И. Бронников (1966 а, б) описал благоприятное влияние элеутерококка на резистентность мышей к заражению культурой дизентерийных бактерий Флекснера. По нашему мнению, этот вывод следует принять с осторожностью, поскольку мыши обладают высокой естественной резистентностью к данной инфекции и начинают быстро разрушать дизентерийные бактерии с освобождением эндотоксина. Отмеченное Ю. И. Бронниковым увеличение выживаемости животных под влиянием элеутерококка, по-видимому, объясняется антитоксическим действием препарата в отношении эндотоксина. С этим предположением согласуются результаты исследований Н. Н. Самойлова (1966—1968), в опытах которого введение экстракта элеутерококка внутрь не отражалось на течении паратифозной инфекции мышей. При внутрибрюшинной инфекции препарат отягощал течение болезни и сокращал продолжительность жизни зараженных животных. У мышей, подвергшихся воздейст-

вию элеутерококка, обсемененность печени и селезенки палочкой Бреслау была более выражена, чем у контрольных животных.

И. И. Брехман (1968) на основании экспериментов своих сотрудников [Положенцева М. И., 1964; Ливкина Е. Г., Соловьева А. И., 1965; Положенцева М. И., Быховцева Т. Л., 1966; Дардымов И. В. и соавт., 1966] считает, что элеутерококк стимулирует выработку в организме антител (иммунизация брюшно-тифозной вакциной и салмонеллами мышиного тифа) и благоприятно влияет на общую иммунологическую реактивность организма.

Кафедрой микробиологии Томского мединститута и Томским НИИВС совместно с нами проведены детальные исследования влияния родозина и экстракта элеутерококка на развитие инфекционного процесса и иммунобиологическую реактивность организма. В качестве модели острого инфекционного процесса использовали экспериментальный листериоз у белых мышей и кроликов, сходный по патогенезу и клинике с заболеванием, встречающимся в естественных условиях как у животных, так и у людей [Черкашин Г. В., 1966 а, б, 1967, 1968]. Животных заражали внутривенным (кролики) или внутримышечным (мыши) введением суточной культуры листерий штамма 15/57 I серотипа. Спустя 12—24 ч развивалось острое септическое заболевание с преимущественным поражением паренхиматозных органов, острый период которого заканчивался, в случаях благоприятного исхода, к 8—10-м суткам.

Подкожное введение родозина (1 мл/кг кроликам и 5 мл/кг мышам) одновременно с заражением и затем ежесуточно после него в течение 7 дней, а также профилактическое введение препарата на протяжении 15 дней перед заражением повышали резистентность животных к листерийной инфекции. Так, $ЛД_{50}$ для мышей, получавших родозин, была в 1,5—2 раза больше, чем в контрольной группе (3,5 млн. в опыте и 1,6 млн. микробных тел в контроле). У кроликов также наблюдалось более легкое течение инфекции. Животные, которым вводили родозин, меньше теряли в массе и быстрее ее восстанавливали, лихорадочная реакция у них была более кратковременной, «лимфоцитарная оздоровительная фаза» наступала раньше и была более выражена, титр комплемента на высоте инфекции был выше, а титр специфиче-

ских антител ниже, чем в контроле; значительно снижался процент гибели — с 62,5 до 9,1.

Заслуживает внимания зависимость эффекта родозина от стадии инфекционного процесса. Введение препарата мышам через 12 ч после заражения, т. е. к концу периода инкубации, значительно снижало резистентность животных к инфекции, тогда как инъекция той же дозы родозина спустя сутки после заражения, напротив, в 2 раза уменьшала процент гибели мышей.

Наблюдаемое Г. В. Черкашиным ослабление течения листерийной инфекции у животных под влиянием родозина, по-видимому, является проявлением специфических свойств этого препарата[16] и не отражает направленность действия других представителей психостимуляторов-адаптогенов группы женьшеня. Действительно, исследование по аналогичной схеме эффективности экстракта элеутерококка показало, что подкожное введение этого препарата (1 мл/кг кроликам и 5 мл/кг мышам) одновременно с заражением листериями и затем ежесуточно на протяжении 7 дней после него отягощает течение и ухудшает исход острой листерийной инфекции у мышей и кроликов. Под влиянием препарата в 2 раза уменьшается $ЛД_{50}$ для мышей.

У кроликов во время инфекции происходит большая потеря массы, лихорадочный период удлиняется, запаздывает подъем комплемента в период становления инфекции и в дальнейшем он находится на низком уровне, лейкоцитоз более выражен, а «лимфоцитарная оздоровительная фаза» задерживается, титры специфических антител выше, чем у контрольных животных. Следует отметить, что низкие титры комплемента при многих инфекционных заболеваниях, в том числе при экспериментальном листериозе [Ласинскайте А. Б., 1965; Одинцов Ю. Н., 1965], свидетельствуют о неблагоприятном характере их течения. Очевидно, и более высокие титры

---

[16] По сообщению Н. Б. Сидоренковой (Алтайский мединститут, 1961), настой родиолы в опытах in vitro обладает бактериостатическим действием в отношении стрептококка и стафилококка, препарат оказался эффективным при пневмококковом и стафилококковом сепсисе у белых мышей. При изучении противомикробных свойств биологически активных веществ из родиолы розовой [Куркин В. А., Запесочная Г. Г., 1986] выявлена туберкулостатическая активность розиридина.

специфических антител у кроликов, получавших элеутерококк, следует объяснить тяжестью инфекционного процесса. Известно, что высота титров специфических антител при многих бактериальных инфекционных заболеваниях в большей степени обусловлена не напряженностью иммунитета, а остротой процесса и скоростью освобождения организма от возбудителя, обусловливающего постоянное антигенное воздействие на него [Вершилова П. А. и соавт., 1965].

Таким образом, как однократное, так и многократное введение элеутерококка животным, зараженным листериями, усугубляют инфекционный процесс.

Иная картина наблюдается при профилактическом использовании элеутерококка. Предварительное введение препарата в течение 15 дней до заражения листериями несколько облегчает течение заболевания. У кроликов наблюдалась меньшая потеря массы, более короткий лихорадочный период, ускорение наступления «лимфоцитарной оздоровительной фазы» со стороны крови; титр комплемента на высоте инфекции и титр специфических антител существенно не отличались от показателей контрольной группы. Профилактическое введение элеутерококка не оказало существенного влияния на специфическую аллергическую реакцию лапок сенсибилизированных мышей, не менялась также их неспецифическая воспалительная реакция в ответ на введение микробной массы листерий.

На фоне иммунизации кроликов живой бруцеллезной вакциной родозин при курсовом введении вызывал увеличение количества лейкоцитов, титров комплемента и агглютининов; препарат препятствовал снижению фагоцитарной активности лейкоцитов по отношению к листериям [Триполитова А. А. и соавт., 1966]. В то же время родозин в процессе иммунизации кроликов столбнячным анатоксином не оказывал существенного влияния на комплементарную и лизоцимную активность крови, гематологические показатели (СОЭ, содержание гемоглобина, количество эритроцитов и лейкоцитов, общий белок и белковые фракции сыворотки), но значительно стимулировал выработку столбнячного антитоксина (увеличение титра в 1,8 раза по сравнению с контролем, $p < 0{,}001$) [Сагайдак Л. П., Пазникова О. Г., 1966].

Экстракты родиолы и левзеи существенно не влияют на формирование у морских свинок специфического

иммунитета к вирусу клещевого энцефалита (реакции биологической нейтрализации, торможения гемагглютинации и связывания комплемента), тогда как элеутерококк несколько повышает титр противовирусных антител. Отмечено резкое усиление плазмоцитарной реакции в ответ на введение указанных препаратов в опытах с иммунизацией морских свинок антигеном вируса клещевого энцефалита [Федоров Ю. В. и соавт., 1966].

Для решения вопроса о целесообразности использования психостимуляторов как средств повышения иммунобиологической сопротивляемости организма Е. П. Красноженов (1968, 1969, 1970) исследовал неспецифическое звено иммунитета при однократном и курсовом введении пиридрола, родозина и экстракта элеутерококка интактным животным и на фоне снижения реактивности с помощью гидрокортизона. В опытах на кроликах и белых мышах определяли в динамике следующие иммунобиологические показатели: комплемент, пропердин, лизоцим, бактерицидность сыворотки крови, тканевую проницаемость, барьерно-фиксирующую функцию организма, незавершенный и завершенный фагоцитоз.

Однократное и курсовое (в течение 10 дней) введение кроликам всех исследуемых препаратов (пиридрол по 1 мг/кг, родозин и экстракт элеутерококка по 1 мл/кг) не сопровождалось существенными изменениями титра пропердина и лизоцимной активности сыворотки. Пиридрол и родозин не влияли и на комплементарную активность, тогда как элеутерококк статистически значимо снижал титр комплемента. Все препараты при курсовом назначении уменьшали бактерицидную активность крови, отражающую функциональное состояние гуморальных факторов неспецифической иммунобиологической реактивности организма. Судя по результатам внутрикожной трипановой пробы Лещинского—Кавецкого, они повышали тканевую проницаемость, что может способствовать генерализации инфекционного процесса.

В опытах на белых мышах родозин (5 мл/кг), пиридрол (0,5 мг/кг) и экстракт элеутерококка (5 мл/кг) при однократном и курсовом введении угнетали барьерно-фиксирующую функцию организма. Это проявлялось повышенной распространяемостью листерий в организме зараженных животных, а также их большей смертностью. Препараты снижали количество активных нейтрофилов, их поглотительную и переваривающую спо-

собность, т. е. тормозили незавершенный и завершенный фагоцитоз. Нормализация описанных сдвигов реактивности организма происходила в течение 12—48 ч.

Таким образом, пиридрол, родозин и экстракт элеутерококка у интактных животных вызывают более или менее выраженное подавление неспецифической иммунобиологической реактивности организма, причем действие родозина и экстракта элеутерококка более выражено, чем пиридрола.

Учитывая роль патологического фона для выявления адаптогенного действия, следующую серию экспериментов провели по аналогичному плану, но на фоне снижения иммунологической реактивности с помощью гидрокортизона. В соответствии с многочисленными литературными данными [Crepea S. et al., 1951; Мешалова А. Н., Фрезинова И. Б., 1960; Триполитова А. А., 1960; Брауде Н. И., Чернохвостова Е. В., 1964 и др.] гидрокортизон (кроликам по 10 мг/кг внутримышечно в течение 3 дней, мышам — 125 мг/кг однократно) вызывал снижение титров комплемента и пропердина сыворотки, барьерно-фиксирующей функции и тканевой проницаемости, а также угнетение фагоцитарной активности лейкоцитов; титр лизоцима и бактериальность сыворотки не изменились.

Для выяснения характера совместного действия гидрокортизона и психостимуляторов последние инъецировали кроликам в вышеуказанных дозах в течение 5 дней, затем животным вводили 3 дня гидрокортизон (10 мг/кг) совместно с психостимулятором и на протяжении последующих 15 дней — только психостимулятор. Мыши получали гидрокортизон (125 мг/кг) однократно.

Снижение иммунологической реактивности гидрокортизоном на фоне профилактического введения пиридрола, родозина и экстракта элеутерококка не только не ослабевало, но, напротив, было более выраженным. Это проявлялось в значительном снижении титров комплемента и пропердина, барьерно-фиксирующей функции и фагоцитарной активности лейкоцитов, увеличении тканевой проницаемости.

Таким образом, препараты родиолы и элеутерококка, как, по-видимому, и другие представители группы женьшеня, не повышают неспецифическую иммунобиологическую реактивность организма. Очевидно, их не следует

применять в комплексе лечебных мероприятий при ряде инфекционных заболеваний ввиду возможного снижения сопротивляемости организма к инфекции.

Учитывая ингибирующее влияние некоторых адаптогенных препаратов, в частности экстракта элеутерококка, на развитие опухолей [Яременко К. В., 1971, 1982], К. В. Яременко с сотрудниками изучена эффективность препаратов родиолы в онкологическом эксперименте. Исследования, выполненные на линейных и беспородных мышах и крысах с различными штаммами перевиваемых опухолей (НК-ЛИ, Льюиса, саркома-180, меланома В-16, лимфосаркома Плисса), показали, что экстракт родиолы (5 мл/кг для мышей и 1 мл/кг для крыс) при введении per os проявляет значительную противоопухолевую активность — торможение роста опухолей достигало 40—75% [Дементьева Л. А., Яременко К. В., 1983; Пашинский В. Г., Яременко К. В., 1983; Дементьева Л. А., 1984; Яременко К. В. и соавт., 1984].

Особенно эффективным оказалось воздействие экстракта родиолы на метастазирование и рецидивирование опухолей. Так, в опытах на мышах линий C57B и гибридах BDF с метастазирующими опухолями (меланома В-16, опухоль Льюиса) и на крысах с лимфосаркомой Плисса курсовое введение экстракта родиолы в указанных дозах приводило к снижению частоты метастазирования в 2—5 раз. В сочетании с цитостатиком (циклофосфаном) препарат значительно усиливал противоопухолевую и в особенности противометастатическую эффективность последнего, причем в ряде случаев метастазы в подопытных группах полностью отсутствовали. Аналогичным образом при использовании экстракта родиолы усиливался и противорецидивный эффект сарколизина [Яременко К. В., Дементьева Л. А., 1984]. Заслуживает внимания существенное снижение при использовании препаратов родиолы токсического действия цитостатиков (циклофосфан, сарколизин, 5-фторурацил).

Авторы рекомендуют проверить эффективность родиолы в клинической онкологии в сочетании с хирургическим и химиотерапевтическим лечением, а также в промежутках между курсами специфической терапии.

Глава VIII

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РОДИОЛЫ

На основании положительных результатов клинических испытаний Фармакологический комитет Министерства здравоохранения СССР в 1969 году рекомендовал разрешить медицинское применение и промышленное производство экстракта родиолы жидкого. Приказом Министерства здравоохранения СССР № 933 от 13 октября 1975 года препарат зарегистрирован за № 75/933/14 и разрешен к выпуску для медицинских целей под названием «экстракт родиолы жидкий».

Лечебное действие препарата исследовано в стационарных и амбулаторных условиях на 53 здоровых лицах и 412 больных неврозами, вегетативно-сосудистой дистонией, гипотонией, шизофренией с ремиссией по астеническому типу и с астеническими синдромами функционального и органического генеза. Экстракт родиолы назначался по 5—25 капель три раза в день за 15—30 мин до еды в 1/4 стакана воды. Длительность приема была индивидуальной (от 10 дней до 4 месяцев).

В процессе определения терапевтической дозы экстракта родиолы на первых этапах клинического испытания выяснилось, что увеличение дозы до 30—40 капель вызывает у части больных на 2—3-й день повышенную раздражительность, бессонницу, неприятные ощущения в области сердца и, наконец, признаки запредельного торможения.

Благодаря сочетанию психостимулирующих и адаптогенных свойств экстракт родиолы оказался ценным лечебным средством у практически здоровых лиц с наклонностью к астенизации при работе, требующей повышенной умственной нагрузки [Красик Е. Д. и соавт., 1970 а]. Астенизация проявлялась в снижении работоспособности, затруднении засыпания, плохом аппетите,

раздражительности и головных болях. Подобные состояния в прошлом у всех наблюдаемых отмечались многократно после интенсивной работы, требующей значительного умственного напряжения. Однако явления астении возникали без психогении и не сопровождались комплексом нарушений, которые бы позволяли диагностировать неврастению.

С целью профилактики астении 27 практически здоровым студентам, врачам, научным работникам в возрасте 19—46 лет назначали экстракт родиолы (5—10 капель) утром или утром и днем, 2—3 недели, начиная за несколько дней до предполагаемой усиленной умственной работы и в течение всего периода значительного умственного напряжения (например, сессия для студентов, работа над проектом и пр.). Во всех случаях курсовое применение экстракта родиолы предотвращало астеническую декомпенсацию при работе, требующей длительной и напряженной умственной деятельности.

Положительный терапевтический эффект был получен также у больных с выраженными астеническими состояниями различного генеза [Красик Е. Д. и соавт., 1970 б]. Под наблюдением находилось 128 человек в возрасте от 17 до 55 лет (женщин — 53, мужчин — 75). В результате лечения экстрактом родиолы у 81 больного (64%) отмечалось значительное уменьшение или полное исчезновение клинических проявлений астенического синдрома (общая слабость, снижение работоспособности, памяти, повышенная отвлекаемость, раздражительность, головная боль, бессонница, вегетативные дисфункции). Субъективное улучшение состояния больных подтверждено психологическим обследованием, а также повышением продуктивности трудовой деятельности.

Более отчетливо выражено терапевтическое действие родиолы при психогенно и соматогенно обусловленных астенических состояниях (неврастения — 82%; астенические реконвалесценции после соматических и инфекционных заболеваний — 80%). Например, у больных с астеническим состоянием после гриппа уже на 3—4-й день отмечалось уменьшение утомляемости, вялости, дневной сонливости, улучшалась умственная и физическая работоспособность. Больные лучше концентрировали внимание, у них уменьшалась или исчезала головная боль.

Не обнаружен терапевтический эффект от действия экстракта родиолы при астенических состояниях грубо органического генеза. Это положение не относится к травматической церебрастении с давностью заболевания до 5 лет—в данной группе больных экстракт родиолы не только уменьшал или снимал общую слабость, утомляемость, но особенно отчетливо способствовал нормализации вегетативных функций (в 67% случаев).

Оправдано применение экстракта родиолы в комплексной поддерживающей терапии для углубления и стабилизации ремиссии по астеническому типу у больных шизофренией. Лечение в этой группе больных должно продолжаться 1—2 месяца. Катамнестические наблюдения показали, что наиболее отчетливый терапевтический эффект достигается при ремиссиях по астеническому типу у больных периодической и параноидной (шубообразное течение) формами шизофрении. Это проявляется уменьшением вялости, расширением круга интересов, увеличением продуктивности умственной и физической работы. Больные отмечали появление чувства бодрости.

Клиническое изучение динамики обратного развития астенической симптоматики показало, что экстракт родиолы также смягчает или устраняет депрессивную и ипохондрическую симптоматику, которая часто сопровождает или включается в астенический симптомокомплекс при астенодепрессивных и астеноипохондрических состояниях различной нозологии, в том числе и при шизофрении.

При сочетании астении с параноидными переживаниями или глубокими эмоциональными изменениями лечение не давало эффекта. Аналогичные результаты получены М. Н. Михайловой при клиническом и патопсихологическом исследовании эффективности экстракта родиолы у 58 больных с астеническими состояниями экзогенно-органического генеза. Препарат назначали по 15 и 25 капель три раза в день в течение месяца (у части больных — до 4 месяцев).

Под влиянием экстракта родиолы в дозе 15 капель исчезали или уменьшались: общая слабость, чувство разбитости по утрам, повышенная утомляемость, сонливость днем (без последующего нарушения ночного сна). Побочных явлений от этой дозы, как правило, не наблюдалось. Лишь у одной больной (из 28) на третьей

неделе лечения ухудшился сон, появилась тревога, внутреннее беспокойство. После снижения дозы препарата до 6 капель два раза в день описанные симптомы исчезли.

У подавляющего большинства больных (39 из 58), имевших пре- и интрасомнические расстройства (затруднение засыпания, сопровождавшееся гипнагогическими галлюцинациями; пробуждении ночью), в процессе лечения улучшился сон. Следует отметить, что нормализация сна, как и уменьшение других проявлений астении, зависела от степени их выраженности и глубины патологического процесса, следствием которого и явилось возникновение астенического синдрома.

Параллельно с уменьшением астенических проявлений в большинстве случаев улучшалось настроение больных. Они становились более общительными, активными, повышался уровень побуждений, что, очевидно, свидетельствует о тимоаналептическом эффекте препарата. Как правило, наблюдалось повышение способности к концентрации активного внимания, облегчалась его переключаемость, улучшалась память. На второй-третьей неделе лечения больные отмечали понижение сенсорной возбудимости: громкие звуки, яркий свет не вызывали раздражения, головной боли, чувства тяжести в голове, имевших место до лечения.

Головные боли в структуре астенического синдрома у большинства обследованных больных были обусловлены наличием внутричерепной гипертензии. В связи с этим заслуживает внимания отмеченное автором учащение мочеиспускания, наступавшее параллельно с уменьшением тяжести в голове на 7—9-й день лечения, интенсивности головных болей, их частоты и продолжительности.

30 больных получали экстракт родиолы по 25 капель 3 раза в день. У них обычно положительный эффект проявлялся быстрее, но в ряде случаев на второй—третьей неделе лечения наблюдалось повышение артериального давления, сопровождающееся сжимающими болями в области сердца, за грудиной с иррадиацией в левую руку и лопатку. Чаще боли возникали у лиц с наклонностью к коронароспазму и колебаниям артериального давления.

По более поздним данным М. Н. Михайловой, хороший терапевтический эффект получен и при назначении

больших доз экстракта родиолы (по 30—40 капель 2—3 раза в день) больным с астеническим синдромом, в структуре которого ведущим являлись мышечная слабость, высокая утомляемость, постоянная вялость, гиперсомния, низкий уровень побуждений, апатия, стойкая артериальная гипотония. По мере уменьшения астенических проявлений дозу препарата следует снизить до 15—20 капель (в течение 2—3 месяцев в утренние и дневные часы).

Исследования, проведенные В. Я. Семке и В. Н. Судаковым в НИИ психиатрии Томского научного центра АМН СССР в 1981—1986 годах, также свидетельствуют о положительном действии экстракта родиолы при нервно-психических расстройствах экзогенно-органического генеза. Максимальный терапевтический эффект наблюдался при посттравматических и сосудистых поражениях головного мозга на начальных этапах развития нервно-психических нарушений, нерезко выраженных психопатоподобных и мнестико-интеллектуальных расстройствах у лиц, занятых в профессиях умственного и творческого труда. При выраженных патохарактерологических нарушениях эксплозивного или истерического круга препараты родиолы необходимо назначать в комбинации с транквилизаторами и антидепрессантами. В этих случаях положительный терапевтический эффект складывается не только из стимулирующего действия родиолы, но и предупреждения или ослабления побочных эффектов, возникающих у больных с нервно-психическими расстройствами органического генеза при применении транквилизаторов и антидепрессантов. У больных с выраженными мнестико-интеллектуальными расстройствами эффективной оказалась комбинация экстракта родиолы с ноотропными препаратами (ноотропил, пирацетам). Применение родиолы у больных с эксплозивным и эйфорическим вариантом органического слабоумия оказалось малоэффективным, а при наличии в структуре нервно-психических расстройств сутяжно-паранойяльных нарушений, признаков алкоголизма наблюдалось ухудшение состояния с дальнейшей дезорганизацией механизмов социально-производственной адаптации.

Назначение экстракта родиолы в сочетании с антидепрессантами при терапии депрессивных состояний различного генеза [Бриченко В. С. и соавт., 1986] сокра-

щает пребывание данной категории больных в стационаре. Под действием препаратов наблюдается редукция аффективного, идеаторного и двигательного компонентов депрессивной триады, повышение общей активности, интеллектуальной и физической продуктивности, отмечено уменьшение побочных эффектов трициклических антидепрессантов. Единичные случаи использования экстракта родиолы без психотропных препаратов в терапии больных невротической депрессией дают основания предполагать наличие антидепрессивных свойств родиолы.

Экстракт родиолы успешно применен для коррекции побочных проявлений психотропной терапии шизофрении [Красик Е. Д. и соавт., 1970 а]. Препарат назначался в больших дозах (по 25—40 капель) 2—3 раза в день 31 больному с выраженными клиническими проявлениями экстрапирамидных расстройств от приема нейролептиков. Длительность лечения от 1 до 1,5 месяца. У 19 больных экстракт родиолы применяли дополнительно к ромпаркину. В этой группе больных один ромпаркин не снимал и не смягчал клинические проявления побочного эффекта. Наиболее отчетливое терапевтическое влияние экстракт родиолы оказывал на явления паркинсонизма, астении и гипотонии в рамках акинетогипотонического и акинетогипертонического синдромов.

Выраженный терапевтический эффект от экстракта родиолы получен при неврозах [Саратиков А. С. и соавт., 1965; Калико И. М., Тарасова А. А., 1966]. Наблюдения проведены на 65 больных с различными формами неврозов. Кроме обычного клинического наблюдения исследовали состояние высшей нервной деятельности с помощью методик словесного эксперимента и двигательных условных рефлексов с речевым подкреплением по А. Г. Иванову-Смоленскому.

До лечения больные жаловались на бессонницу, повышенную раздражительность, различные соматические расстройства. По данным словесного эксперимента, у большинства обследованных скрытый период речевых реакций был удлинен до 1,8—6 с (в норме 1,5 с), наблюдались многословие, примитивность ответов, персеверации, отказные реакции, истощаемость речевых реакций к концу исследования. Судя по результатам исследования по речедвигательной методике, у $^2/_3$ больных до лечения имелась слабость тормозного и возбуди-

тельного процессов в коре головного мозга. У части больных была нарушена подвижность тормозного процесса, что выразилось в трудности образования дифференцировок.

После курсового назначения экстракта родиолы (по 10 капель 3 раза в день в течение 10 дней) наступало усиление возбудительного и тормозного процессов и нормализация их подвижности. Двигательные условные рефлексы вырабатывались с первых сочетаний, повышалась их величина, прочность, укорачивался латентный период, улучшалась концентрация и ограничивалась генерализация коркового возбуждения, легче образовывались дифференцировки на положительные и отрицательные раздражители, нормализовалось взаимодействие обеих сигнальных систем. У всех больных укорачивался латентный период речевых реакций, исчезали персеверации, отказные реакции, многословие, ответы становились более содержательными, повышались внимание и память.

Анализ характера и частоты изменений отдельных показателей корковой деятельности у обследованных, по мнению авторов, позволяет предположить преимущественное влияние экстракта родиолы на возбудительный процесс. Стимулирующее действие препарата менее выражено у больных со слабостью тормозного процесса.

Помимо нормализации нервных процессов наступало клиническое улучшение. У больных исчезали раздражительность, неприятные ощущения в области сердца, улучшался сон, аппетит. У лиц, страдавших гипотонией, артериальное давление обычно нормализовалось. Аналогичный клинический результат получен А. П. Фатеевой (1966, 1968) и В. А. Смирновым у 177 больных с сосудистой гипотонией. В результате курсового лечения экстрактом родиолы у 92% больных гипотонией наблюдалась стойкая полная или частичная нормализация брахиального и темпорального давления с выравниванием височно-плечевого коэффициента. Одновременно наступало улучшение самочувствия, исчезновение головных болей, нормализация сна, восстановление трудоспособности.

Изучение действия экстракта родиолы на функциональные показатели организма добровольцев в возрасте от 19 до 30 лет [Бендер К. И. и соавт., 1978] показало, что препарат по-разному влияет на сердечно-сосудистую

систему, дыхание и мышечную силу здоровых людей, независимо от исходного уровня изучаемых показателей. Экстракт родиолы при учащенном пульсе вызывал у 53% испытуемых его замедление, у 20% — незначительное ускорение и у 27% не оказывал влияния. В группе с замедленной частотой пульса препарат у 69% людей приводил к его учащению. Отмечено преимущественно стимулирующее влияние на максимальное артериальное давление и лишь при повышенном давлении выявлен гипотензивный эффект. Заслуживает внимания выраженное стимулирующее действие родиолы на минимальное артериальное давление в условиях гипотензии. При нормальном, частом или редком дыхании применение экстракта родиолы приводило к его учащению соответственно у 57, 52 и 54% испытуемых, причем наиболее значимо наблюдаемый эффект отмечался в последнем случае (учащение на 38%). Мышечная сила под влиянием родиолы розовой возрастала у 57—69% испытуемых.

А. С. Кодкин сообщает об успешном лечении родиолой сексуальных расстройств у мужчин. Под наблюдением находилось 35 больных, страдавших слабой эрекцией, преждевременным семяизвержением или их сочетанием. (Длительность заболевания от 1 до 20 лет). Подавляющее большинство больных кроме жалоб на нарушение половой функции отмечали повышенную раздражительность, возбудимость, плохой сон, потливость, быструю утомляемость. Экстракт родиолы назначали по 10—15 капель в течение 3 месяцев. В результате лечения у 26 больных наступило значительное улучшение половой функции, отмечена также нормализация сока предстательной железы (увеличение числа лецитиновых зерен), повышение содержания 17-кетостероидов в моче.

В. Ф. Олейниченко (1966) исследовал влияние экстрактов родиолы и элеутерококка на функцию органа слуха 37 лиц, работающих в шумном цехе (интенсивность шума у рабочего места 100—180 дБ) и 6 пилотов. У всех обследуемых производили определение восприятия шепотной и разговорной речи, камертональные пробы и тональную аудиометрию. Экстракты родиолы (5—10 капель) или элеутерококка (15—20 капель) назначали 2 раза в день в течение 2—3 недель. Родиолу

получали 22 человека (19 рабочих и 3 пилота), элеутерококк — 21 человек (18 рабочих и 3 пилота).

До лечения у всех 43 обследуемых выявлено снижение воздушной и костной проводимости на речевые тоны, причем у 36 человек воздушная проводимость была снижена на 40 и более децибелов, костная — на 10—30 дБ. 15 человек не воспринимали звуковые сигналы в диапазоне частот с 4000 до 10 000 Гц.

Через 2 недели после ежедневного приема экстракта родиолы воздушная и костная проводимость на речевые тоны повысилась у всех 22 обследуемых: на 10—20 дБ — у 20, на 30—40 дБ — у 2 человек. На высокие тоны воздушная проводимость повысилась на 10 дБ у 9, на 30—40 дБ — у 3 и не изменилась у 10 человек; костная проводимость на все тоны повысилась на 10—30 дБ у 9 и не изменилась у 13 обследуемых.

У лиц, принимавших экстракт элеутерококка, через 3 недели воздушная и костная проводимость повысилась на речевые тоны у 19 человек из 21, на высокие тоны — у 15 испытуемых. Воздушная проводимость на все тоны повысилась на 10—20 дБ у 13, на речевые тоны на 30—40 дБ — у 6 человек. Костная проводимость повысилась на 10—30 дБ у 18 обследуемых. О положительном воздействии элеутерококка на функциональное состояние органа слуха при шумовых нагрузках сообщает Е. Ф. Бабурин (1966): улучшается восприятие как чистых тонов, так и речи.

Экспериментальное исследование влияния препаратов родиолы на функцию половых желез (см. гл. VI) послужило основанием Н. Д. Герасимовой (1970) применить экстракт родиолы и родозин с лечебной целью у больных, страдающих аменореей. Наблюдения проведены на 40 женщинах. По возрасту больные распределялись следующим образом: от 19 до 25 лет было 14 женщин, от 25 до 35 — 20, свыше 30 лет — 6. Первичной аменореей страдало 7 женщин, вторичной — 33. Аменорея первой степени была у 29 женщин, второй степени — у 4, третьей степени — у 7. Длительность заболевания к моменту лечения составляла от 5 месяцев до 5 лет и более.

Все больные подвергались общему клиническому обследованию и специальному гинекологическому. Определялся характер полового цикла по тестам функциональной диагностики (измерялась базальная тем-

пература, симптом «зрачка», феномен «арборизации», изучалась цитология влагалищного мазка, определялась длина полости матки, производилось гистологическое исследование соскоба эндометрия). У части больных выявлялся половой хроматин, исследовалось функциональноое состояние щитовидной железы по поглощению ею радиоактивного йода и изучалась функция коры надпочечниковых желез по содержанию в плазме крови 11-ОКС.

Больным назначался экстракт родиолы по 5—8 капель два раза в день в течение двух недель, или родозин по 1 мл внутримышечно в течение 10 дней. У большинства больных курсовое лечение препаратами родиолы повторялось 2—3 раза, а в отдельных случаях — до 4 раз.

У 25 больных, страдающих вторичной аменореей первой степени, леченных родозином, значительно улучшилось общее состояние, восстановился нормальный менструальный цикл. Базальная температура становилась двухфазной. У большинства обследованных больных симптом «зрачка» до лечения отсутствовал, после лечения родозином у всех больных он проявлялся на 8—9-й день и сохранялся до 16-го дня менструального цикла. Феномен «арборизации» до лечения не обнаруживался, после курса лечения родиолой он отчетливо выявлялся. Размеры матки у 25 женщин до лечения были уменьшены (длина полости матки равнялась 5—5,5 см), после лечения матка приобретала нормальные размеры, длина ее полости составляла 7 см. При гистологическом исследовании эндометрия после лечения в эпителии обнаруживается отчетливая фаза секреции. Из 25 женщин с восстановленным менструальным циклом у 11 наступила беременность.

У 15 больных после лечения препаратами родиолы улучшения не было. Среди них 11 женщин имели вторую—третью степень вторичной аменореи, две — глубокий инфантилизм половой сферы, одна — ранний климакс.

Выявленное в эксперименте антигипергликемическое действие препаратов родиолы (см. гл. VII) побудило Л. Ф. Колмакову и Н. И. Кутолину (1966) провести сравнительное клиническое исследование эффективности экстрактов родиолы (10 капель), элеутерококка и левзеи (40—60 капель) у больных, страдающих сахарным

диабетом. Препараты назначали 3 раза в день в течение 10—14 дней. Под наблюдением находилось 29 больных диабетом легкой и средней тяжести. Авторы приходят к выводу, что исследованные препараты не обладают выраженным гипогликемическим действием при сахарном диабете. Только при легких формах болезни наблюдается слабый эффект. Вместе с тем отмечено улучшение общего состояния больных и нормализация сна.

В зубоврачебной практике экстракт родиолы применяют для смазывания десен при пиорее [Крылов Г. В., 1969]. Получен положительный эффект от аппликаций разведенного водой экстракта родиолы совместно с масляным раствором ретинола ацетата при пародонтозе. Через 4—7 дней лечения десны приобретали нормальный цвет, исчезал отек, уменьшалась кровоточивость [Фролова Г. И. и соавт., 1981].

В процессе клинических испытаний экстракта родиолы не выявлено токсикоманического или психологического привыкания к препарату. Мы не встретили указаний на привыкание к золотому корню и у коренного населения Алтая, применяющего это растение в лечебных целях в течение столетий.

Таким образом, препараты родиолы показаны:

1) как стимулирующее средство переутомленным практически здоровым людям и больным с астеническими состояниями в реабилитационный период после соматических или инфекционных заболеваний;

2) практически здоровым лицам с наклонностью к астенизации при работе, требующей повышенной умственной нагрузки. С целью профилактики декомпенсации по астеническому типу этой группе препарат назначают за несколько дней до предполагаемой нагрузки и в течение всего периода значительного умственного напряжения;

3) для восстановления работоспособности в процессе выполнения и после длительных интенсивных физических нагрузок;

4) при пограничных нервно-психических заболеваниях — неврозах (неврастении, депрессивном неврозе, неврозе навязчивых состояний), неврозоподобных расстройствах экзогенно-органической и соматической природы, психопатиях (астенического и ананкастического круга), нейроциркуляторной дистонии гипотензивного

типа, сексуальных расстройствах у мужчин типа импотенции;

5) в психиатрической практике для комплексной коррекции побочных неврологических эффектов психофармакологических средств, особенно при акинетогипотоническом синдроме;

6) больным шизофренией в комплексной поддерживающей терапии для углубления и стабилизации ремиссий по астеническому и апатико-абулическому типам.

Как и другие психостимуляторы группы женьшеня, препараты родиолы в народной медицине назначают людям старших возрастных групп для повышения жизненного тонуса.

Доза экстракта родиолы — 5—10 капель в $^1/_4$ стакана воды на прием 2—3 раза в день за 15—20 мин до еды. Курс лечения 10—20 дней. В психиатрической практике используют бóльшие дозы (по 10—40 капель 2—3 раза в день) в течение 1—4 месяцев. Начинают с 10 капель, в случае недостаточной эффективности дозу повышают, добавляя каждые 3—4 дня по 5 капель на прием, но не более 40 капель на прием и не более 80 капель в сутки. Во избежание расстройств сна препарат не следует принимать позднее чем за 4—5 ч до сна.

Экстракт родиолы противопоказан при резко выраженных симптомах повышенной нервной возбудимости и истощаемости корковых клеток, лихорадочных состояниях, гипертонических кризах.

При применении экстракта родиолы побочные явления наблюдаются редко. Встречается индивидуальная чувствительность к препарату: возбуждение, раздражительность, бессонница, головная боль. Во всех этих случаях прием препарата следует прекратить.

ЛИТЕРАТУРА

Адамчук Л. В. Адаптогенный эффект препаратов золотого корня при длительных мышечных нагрузках.— В кн.: Матер. XVI Всесоюз. конф. по спортивной медицине. М., 1969а, с. 115—116.

Адамчук Л. В. Влияние препаратов золотого корня и пиридрола на процесс восстановления пластического обмена у крыс при истощающей физической работе: Дис. ... канд. биол. наук. — Томск, 1969б.— 186 с.

Адамчук Л. В. Влияние родозина на содержание нуклеиновых кислот и активность аминоацил-РНК-синтетазы в скелетных мышцах крыс при утомительных мышечных нагрузках.— В кн.: Второй Всесоюз. биохим. съезд: Тезисы секционных сообщений, 9-я секция. Биохимия мышц. Ташкент, 1969в, с. 66—61.

Адамчук Л. В., Сальник Б. Ю. Влияние некоторых препаратов золотого корня и пиридрола на пластический обмен у крыс при истощающих мышечных нагрузках.— В кн.: Сб. работ И-та цитологии АН СССР. Л., 1971, т. 14, с. 89—92.

Аксенова Р. А. К фармакологии родиолозида: Дис. ... канд. биол. наук.— Томск, 1968.— 154 с.

Аксенова Р. А. Зотова М. И., Нехода М. Ф., Чердынцев С. Г. Стимулирующее и адаптогенное действие очищенного препарата золотого корня — родозина.— В кн.: Стимуляторы центр. нервной системы. Томск, 1966, с. 77—79.

Аксенова Р. А., Зотова М. И., Нехода М. Ф., Чердынцев С. Г. Сравнительная характеристика стимулирующего и адаптогенного действия препаратов золотого корня.— В кн.: Стимуляторы центр. нервной системы. Томск, 1968, вып. 2, с. 3—12.

Александрова И., Данилина А. (Alexandrova J., Danilina A.) Rhodiola rosea tissue culture the source of biologically active substances. Second Internat. Confer. of Chem. and Biotechnol. of biologically active natur. products.— Budapest, 1983.— 257 p.

А. с. 885252 (СССР. Способ получения биологически активных веществ/И. В. Александрова, А. Н. Данилина, Л. В. Галкина, О. А. Анисимов.— Опубл. в Б. И., 1981, № 44.

Алексеева А. М. К вопросу о превращении креатинфосфата в креатинин и о новом методе определения креатинфосфата.— Биохимия, 1951, № 2, с. 97—103.

Андреева В. Н. Особенности распространения и экологии Rhodiola rosea L. в условиях Мурманской области.— В кн.: Биологические проблемы Севера: Тез. докл. VIII симпоз. Пленар. докл.: ботаника, лесоведение и лесоводство, интродукция и зеленое строительство. Апатиты, 1979, с. 19—20.

Андреева Т. И., Рудько Н. Г., Тимофеева Н. М. К исследованию влияния различных факторов на накопление салидрозида в родиоле розовой.— В кн.: Молодые ученые и специалисты народному хозяйству. Томск, 1983, с. 3—4.

Арбузов С. Я. Пробуждающее и антинаркотическое действие стимуляторов нервной системы.— М., 1960.— 270 с.

Арбузов С. Я., Сташков А. М., Короткова В. П. Влияние проникающей радиации и некоторых средств химической защиты на физическую выносливость.— Фармакол. и токсикол., 1960, № 5, с. 459—464.

Арушанян Э. Б. Нейрохимический и нейрофизиологический механизмы психостимулирующего действия фенамина.— Фармакол. и токсикол., 1975, № 1, с. 112—120.

Арушанян Э. Б., Авакян Р. М. Место хвостатого ядра и катехоламинергических механизмов в организации судорожной активности.— В кн.: Нейрофизиологич. механизмы эпилепсии: Тез. докл. междун. симп. Тбилиси, 1978, с. 12.

Арушанян Э. Б., Белозерцев Ю. А. О механизме участия хвостатого ядра в регуляции поведения.— Ж. высш. нервн. деят., 1974, № 1, с. 55—63.

Арушанян Э. Б., Белозерцев Ю. А. Психостимулирующие вещества.— Чита, 1979.— 150 с.

Арушанян Э. Б., Отеллин В. А. Хвостатое ядро.— Л., 1976.— 323 с.

Асатиани В. С. Методы биохимических исследований.— М., 1956.— 472 с.

Баклаваджян О. Г., Киприн Т. К. Анализ влияния гипоталамуса на моно- и полисинаптические потенциалы спинного мозга и на электрокортикограмму.— Физиол. ж. СССР, 1967, № 5, с. 506—513.

Балаховский С. Д., Балаховский И. С. Методы химического анализа крови.— М., 1953.— 745 с.

Баньковский А. И., Зарубина М. П., Сергеева Л. Л. Исследование растений, применяемых в народной медицине, на содержание алкалоидов.— Тр. Всесоюз. НИИ лекарств. и ароматич. растений. М., 1947, вып. 9, с. 119—179.

Барнаулов О. Д., Лимаренко А. Ю., Куркин В. А. и др. Сравнительная оценка биологической активности соединений, выделенных из видов Rhodiola L.— Хим.-фарм. журнал, 1986, № 9, с. 1107—1112.

Бахарева Г. И. Влияние некоторых стимуляторов центральной нервной системы на показатели азотистого обмена при мышечной деятельности различной длительности: Дис. ... канд. биол. наук.— Томск, 1968.— 257 с.

Бездетко Г. Н., Брехман И. И., Дардымов И. В. и др. Влияние гликозидов элеутерококка на ядерную активность РНК-полимеразы скелетных мышц и печени после физической работы.— Вопр. мед. химии, 1973, № 3, с. 245—248.

Бездетко Г. Н., Смолина Т. М., Шулятева Л. Д. Влияние экстрактов женьшеня и элеутерококка колючего на течение аллоксанового диабета у крыс.— В кн.: Матер. 2-го совещ. по исследованию лекарств. растений Сибири и Дальнего Востока. Томск, 1961, с. 11—12.

Белицер В. А. Химические превращения в мышце.— М., 1940.— 172 с.

Белкин Р. И. Раневые гормоны, их образование и значение для регенерации.— Усп. совр. биол., 1947, т. 24, № 1, с. 61—88.

Бендер К. И., Фрейдман С. Л., Богословская С. И. и др. Действие родиолы розовой (золотого корня) и элеутерококка на функциональные показатели.— Здравоохранение Казахстана, 1978, № 2, с. 78—79.

Бобков Ю. Г., Виноградов В. М., Катков В. Ф. и др. Фармакологическая коррекция утомления.— М., 1984.— 208 с.

Борисовская Г. М. Анатомо-систематическое исследование некоторых представителей семейства Crassulacaeae D. C.— Вестн. Ленингр. университета. Сер. биологии, 1960, т. 21, № 4, с. 159—162.

Бородкин Ю. С., Зайцев Ю. В. Нейрохимические и функциональные основы долговременной памяти.— Л., 1982.— 215 с.

Бородкин Ю. С., Лосев Н. А., Крауз В. А. Зависимость действия метамизила и глипина на гиппокамп и ретикулярную формацию среднего мозга от проницаемости гистагематических барьеров этих структур.— Фармакол. и токсикол., 1970, № 3, с. 259—263.

Борилкевич В. Е. Физическая работоспособность в экстремальных условиях мышечной деятельности.— Л., 1982.— 96 с.

Брауде Н. И., Чернохвостова Е. В. О механизме действия кортизона на резистентность животных к инфекции.— Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1964, № 2, с. 143—144.

Браунштейн А. Е. К вопросу об энергетике биологических синтезов.— Биохимия, 1955, № 3, с. 392—397.

Браунштейн А. Е. О специфически динамическом действии белков и аминокислот.— В кн.: Фосфорилирование и функция. Л., 1960, с. 126—128.

Бреслер С. Е. Введение в молекулярную биологию.— М.—Л., 1963.— 519 с.

Брехман И. И. Женьшень.— Л., 1957.— 182 с.

Брехман И. И. Корень элеутерококка — новое стимулирующее и тонизирующее средство.— Л., 1960.— 22 с.

Брехман И. И. Элеутерококк.— Л., 1968.— 185 с.

Брехман И. И., Гриневич М. А., Глазунов Г. И. Влияние жидкого экстракта женьшеня на продолжительность «работы» белых мышей до полного утомления.— Сообщ. ДВФ Сиб. отд. АН СССР. Владивосток, 1963, № 19, с. 135—138.

Бриченко В. С., Куприянова И. Е., Скороходова Т. Ф. Опыт реабилитации больных реактивными психозами в психиатрических стационарах Томской области.— В кн.: Реабилитация нервно-психических заболеваний и алкоголизма. Л., 1986.

Бронников Ю. Н. Влияние элеутерококка на рост дизентерийных бактерий и на дизентерийную интоксикацию мышей.— В кн.: Итоги изучения элеутерококка в Советском Союзе. Владивосток, 1966, с. 47.

Васильева Т. П. Влияние экстракта левзеи сафлоровидной на половой аппарат и размножение у белых крыс.— В кн.: Матер. 2-го совещ. по исследованию лекарственных растений Сибири и Дальнего Востока. Томск, 1961, с. 23—24.

Вахинг В. А., Алликметс А. Х. Поведенческие и вегетативные реакции, вызванные химической стимуляцией гипоталамуса и септума.— Физиол. ж. СССР, 1970, № 1, с. 38—47.

Векшина Н. Л., Семенова Т. П. Изменение уровня серотинина и норадреналина в мозге белых крыс при обучении на

эмоционально различном подкреплении.— Бюл. экспер. биол. и мед., 1976, № 11, с. 1285—1286.
Вершилова П. А., Чернышева М. И., Челядинова Е. Б. Количественное определение опсонинов в крови при бруцеллезной инфекции.— Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1965, № 11, с. 57—60.
Виноградов М. И. Очерки по энергетике мышечной деятельности человека.— Л., 1941.— 232 с.
Виноградов М. И. Стимулирование функциональной деееспособности.— Тр. юбил. научн. сессии ЛГУ. Секц. биол наук. Л., 1946, с. 19—36.
Виноградов М. И. Утомление и упражнение.— В кн.: 2-я научн. конф. по вопросам физиологии труда: Тез. докл. Киев, 1955, с. 13—15.
Виноградов М. И. Физиология трудовых процессов.— Л., 1966.— 367 с.
Виноградова В. М. Семейство толстянковые.— В кн.: Жизнь растений. М., 1981, т. 5, ч. 2, 511 с.
Виноградова О. С. Гиппокамп и память.— М., 1975.— 336 с.
Волков В. М. Восстановительные процессы в спорте.— М., 1977.— 143 с.
Гвоздев В. А. Активизация аминокислот в ядрах и растворимой фракции цитоплазмы клеток печени крыс.— Биохимия, 1960, № 5, с. 920—930.
Генес С. Г. О роли эндокринных желез в компенсаторных реакциях организма.— В кн.: Современные вопросы эндокринологии. М., 1963, с. 163—187.
Герасимова Н. Д. Влияние родозина на яичники и рога матки белых мышей.— В кн.: Стимуляторы центр. нервной системы. Томск, 1966, с. 83—84.
Герасимова Н. Д. Влияние препаратов золотого корня на внутрисекреторную функцию яичников.— В кн.: Матер. научн. конф. по эндокринологической гинекологии 15—16 сентября 1970 г. Свердловск, 1970, с. 46—48.
Герасимова Н. Д., Чердынцев С. Г. Влияние родозина на эстральный цикл белых мышей. — В кн.: Сб. матер. 4-й научн. конф. физиологов, биохимиков и фармакологов Западно-Сибирского объединения. Красноярск, 1969, № 1—2, с. 747—749.
Голиков П. П. Зависимость противоотечного эффекта аралиевых от сезона, пола и гипофизадреналовой системы у мышей.— В кн.: Матер. 2-го совещ. по исследованию лекарств. растений Сибири и Дальнего Востока. Томск, 1961, с. 31—32.
Голиков П. П., Иконникова Н. П. Первый опыт профилактики некоторых заболеваний элеутерококком и другими лекарственными веществами.— В кн.: Симпозиумы по элеутерококку и женьшеню. Владивосток, 1962, с. 51—52.
Горчаковский П. Л. Флора и растительность высокогорий Урала.— Научн. тр. Свердл. ин-та биологии, 1966, № 48, с. 78—140.
Грацианов Д. А., Прикс В. Б. Влияние препаратов золотого корня на развитие экспериментального холестеринового атеросклероза у кроликов.— В кн.: Стимуляторы центр. нервной системы. Томск, 1968, № 2, с. 177—180.
Громова Е. А. Электрофизиологический анализ специфичности восходящих влияний гипоталамуса на кору головного мозга.—

В кн.: Физиология и патофизиология лимбико-ретикулярной системы. М., 1971, с. 47—50.

Громова Е. А., Мачула А. И. Влияние серотонина на следовые процессы в зрительной коре.— Ж. высш. нервн. деят., 1972, № 4 с. 868—,873.

Громова Е. А., Семенова Т. П. Моноаминергическая система мозга как структурная основа функциональной связи эмоций и памяти.— В кн.: Механизмы модуляции памяти. Л., 1976, с. 74—78.

Дардымов И. В. Женьшень, элеутерококк (к механизму биологического действия).— М., 1976.— 190 с.

Дардымов И. В., Бердышев В. В., Голиков П. П., Федорец Б. А. Влияние длительного приема элеутерококка и аскорбиновой кислоты на организм здорового человека.— В кн.: Элеутерококк и другие адаптогены из дальневосточных растений: Матер. по изучению женьшеня и других лекарственных средств Дальнего Востока. Владивосток, 1966, с. 133—140.

Дардымов И. В., Кириллов О. И., Юргенс И. Л. Новые данные о нормализующем действии элеутерококка.— В кн.: Матер. XXII научн. сессии Хабаров. мед. ин-та. Хабаровск, 1965, с. 216—218.

Дементьева Л. А. Влияние экстракта родиолы розовой на развитие экспериментальных опухолей НК-Ли, Эрлиха, саркомы-180, лимфосаркомы Плисса.— В кн.: Актуальные проблемы фармакологии и поиска новых лекарственных препаратов. Томск, 1984, с. 113—115.

Дементьева Л. А., Яременко К. В. Изучение влияния экстракта золотого корня на рост опухоли в эксперименте.— Бюл. СО АМН СССР, 1983, № 6, с. 77—79.

Днепровский Ю. М., Ким Е. Ф. Водный режим Rhodiola rosea L. Семинского хребта.— В кн.: Ритмы развития и продуктивность полезных растений сибирской флоры. Новосибирск, 1975, с. 133—141.

Днепровский Ю. М., Ким Е. Ф., Юманова Т. П. Сезонное развитие и рост Rhodiola rosea L. в связи с интродукцией.— Бюл. Глав. бот. сада, 1975, вып. 98, с. 27—34.

Дубро Л. И., Соловьева М. И. Влияние пиридрола и препаратов золотого корня на выделение бромсульфалеина желчью.— В кн.: Стимуляторы центр. нервной системы. Томск, 1968а, № 2, с. 95—98.

Дубро Л. И., Соловьева М. И. Влияние пиридрола и родозина на желчеотделительную функцию печени.— В кн.: Стимуляторы центр. нервной системы. Томск, 1968б, № 2, с. 92—94.

Евтихина З. Ф., Елисеева Ю. Е., Левянт М. И. и др. Выделение, свойства и специфичность тканевых протеиназ. — Тез. докл. I Всесоюз. биохимич. съезда. М.—Л., 1963, т. 1, с. 84—85.

Евтодиенко Ю. В. Механизм и регуляция транспорта ионов в митохондриях: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. — Пущино, 1979.— 44 с.

Елькин А. И. Влияние экстракта элеутерококка и родозина на действие некоторых наркотиков.— В кн.: Лекарств. средства Дальнего Востока. Хабаровск, 1970а, вып. 10, с. 39—41.

Елькин А. И. Влияние экстракта элеутерококка и родозина на выживаемость мышей при остром отравлении азотистокислым

натрием.— В кн.: Лекарств. средства Дальнего Востока. Хабаровск, 1970б, вып. 10, с. 57—59.

Елькин А. И. Влияние родозина и экстракта элеутерококка на токсическое действие анилина.— В кн.: Биологически активные вещества флоры и фауны Дальнего Востока и Тихого океана. Владивосток, 1971, с. 44—45.

Елькин А. И. О значении холинореактивных систем для антинаркотического действия родозина и экстракта элеутерококка.— В кн.: Лекарств. средства Дальнего Востока. Владивосток, 1973, вып. 11, с. 91—93.

Елькин А. И. Влияние родозина и экстракта элеутерококка на некоторые токсические эффекты хлорофоса.— В кн.: Лекарств. средства Дальнего Востока. Владивосток, 1973, вып. 11, с. 94—97.

Завьялов В. И. Функциональная характеристика начального периода восстановления после длительного утомления.— В кн.: Матер. конф. по проблеме адаптации тренировки и другим способам повышения устойчивости организма. Сталино, 1960, с. 39—40.

Закусов В. В. Экспериментальные данные по фармакологии центральной нервной системы.— Л., 1947.— 152 с.

Залем З. Я., Вавилов А. И., Королева Н. Б., Стренковская А. Г. Изучение безвредности растительных экстрактов, применяемых в косметологии.— В кн.: Токсикологические аспекты безопасности готовых лекарственных форм: Тез. докл. М., 1981, с. 61—62.

Запесочная Г. Г. Строение флавоноидов из Rhodiola algida. III.— Химия природн. соед., 1978, № 4, с. 519—520.

Запесочная Г. Г., Куркин В. А. Флавоноиды и циннамилгликозиды корневищ Rhodiola rosea.— В кн.: 4-й Всесоюзн. симпозиум по фенольным соединениям: Тез. докл. Ташкент, 1982, с. 32—33.

Запесочная Г. Г., Куркин В. А. Флавоноиды корневищ Rhodiola rosea. II. Флаволигнан и гликозиды гербацетина. — Химия природн. соед., 1983, № 1, с. 23—32.

Запесочная Г. Г., Куркин В. А., Щавлинский А. Н. Флавоноиды надземной части Rhodiola rosea. Строение новых гликозидов гербацетина и госсипетина.— Химия природн. соед., 1985, № 4, с. 496—507.

Запускалов В. И. К методике оценки результатов исследования высшей нервной деятельности при помощи таблиц. — Ж. высш. нерв. деят., 1962, № 1, с. 184—185.

Зарудин В. В. Патологическая анатомия и некоторые вопросы патогенеза колиэнтерита, вызванного кишечной палочкой серологического типа OIII: B[4] у детей грудного возраста: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1966.— 36 с.

Захарова А. В. Изучение показателей фосфорного обмена в тканях белых крыс при гипоксии.— В кн.: Влияние кислородной недостаточности на обмен веществ в тканях. Л., 1962, с. 19—25.

Зимина Т. А., Хазанов В. А. Влияние препарата родиолы на окисление сукцината митохондриями мозга крыс в весенне-осенний период.— В кн.: Актуальные проблемы фармакологии и поиска новых лекарственных препаратов. Томск, 1984, с. 187—189.

Зимкин Н. В., Коробков А. В., Лехтман Я. Б. и др. Физиологические основы физической культуры и спорта.—М., 1953.— 416 с.

Золотой корень.— Приусадебное хозяйство, 1982, № 6, с. 84—85.

Золотой корень или очиток.— Приусадебное хозяйство, 1984, № 6, с. 67—68.

Зотова М. И. Золотой корень — новое стимулирующее и адаптогенное средство: Дис. ... канд. биол. наук.— Томск, 1965.— 182 с.

Зотова М. И. Сравнительная характеристика стимулирующего и адаптогенного действия экстрактов золотого корня и элеутерококка.— В кн.: Стимуляторы центр. нервной системы. Томск, 1966, с. 67—71.

Зотова М. И., Крылов Г. В., Саратиков А. С. Золотой корень — новое стимулирующее и адаптогенное средство. — Изв. Сиб. отд. АН СССР. Сер. биол.-мед. наук, 1965, № 8, вып. 2, с. 111—119.

Иванов И. И., Юрьев В. А. Биохимия и патобиохимия мышц.— Л., 1961.— 275 с.

Иванов-Смоленский Г. А. Методика исследования условных рефлексов у человека.— М., 1933.— 103 с.

Ильюченок Р. Ю. Нейро-гуморальные механизмы ретикулярной формации ствола мозга.— М., 1965.— 258 с.

Ильюченок Р. Ю. (ред.). Нейрохимические механизмы мозга и памяти.— Новосибирск, 1977.— 235 с.

Казаринова Н. В. О взаимозависимости содержания химических элементов в почве и корневищах родиолы розовой.— Изв. СО АН СССР. Сер. биол. наук, 1973, № 5, вып. 1, с. 128—131.

Казаринова Н. В. Вопросы биологии и экологии родиолы розовой на Алтае (хребет Холзун): Дис. ... канд. биол. наук. — Томск, 1975.— 134 с.

Казаринова Н. В. Эколого-биологические особенности родиолы розовой в Горном Алтае.— Изв. СО АН СССР. Сер. биол. наук, 1977, № 15, вып. 3, с. 38—43.

Казаринова Н. В. Экологические особенности интродуцируемой родиолы розовой.— В кн.: Проблемы освоения лекарственных ресурсов Сибири и Дальнего Востока: Тез. докл. Всесоюз. конфер. 18—20 окт. Новосибирск, 1983, с. 32—33.

Казаринова Н. В., Краснов Е. А., Стяжкина Н. М. Динамика биологически активных веществ в дикорастущей родиоле розовой, собранной в Горном Алтае.— В кн. Исследование лекарственных препаратов природного и синтетического происхождения. Томск, 1975, с. 14—15.

Казаринова Н. В., Опанасенко Ф. И. Долгоносик Hylobius gebleri Boh. Coleoptera curculianidae — вредитель корневищ золотого корня.— Изв. СО АН СССР. Сер. биол. наук, 1973, № 15, вып. 3, с. 130—133.

Калико И. М., Тарасова А. А. Влияние стимуляторов растительного происхождения на состояние высшей нервной деятельности.— В кн.: Сб. докл. 3-й научн. конф. физиологов, биохимиков и фармакологов Западно-Сибирского объединения. Томск, 1965, с. 302.

Калико И. М., Тарасова А. А. Действие экстрактов левзеи и золотого корня на динамические особенности высшей нервной деятельности.— В кн.: Стимуляторы центр. нервной системы. Томск, 1966, с. 115—120.

Карпович В. Н. Об алкалоидах некоторых видов толстянковых.— Тр. Ленингр. химико-фармацевтич. ин-та. Л., 1961, вып. 12, с. 191—193.

Карпухина Ю. Л. Процессы восстановления после мышечной работы в условиях различного содержания витамина B_1 в пище.— Укр. биох. ж., 1955, т. 27, № 2, с. 178—186.

Ким Е. Ф. Опыт выращивания родиолы розовой в низкогорьях Алтая.— Растит. ресурсы, 1976, т. 12, вып. 4, с. 583—590.

Ким Е. Ф. Динамика накопления салидрозида в корневищах родиолы розовой в связи с интродукцией в низкогорье Алтая.— Изв. СО АН СССР. Сер. биол. наук, 1976, № 15, вып. 3, с. 41—46.

Ким Е. Ф. Эколого-биологические основы интродукции родиолы розовой Rhodiola rosea L. (сем. Crassulaceae) в предгорьях Алтая: Автореф. дис. ... канд. биол. наук.— Киев, 1977,— 20 с.

Ким Е. Ф. Особенности водного режима родиолы розовой в условиях предгорья Алтая.— В кн.: Успехи в изучении природных и синтетических лекарственных средств. Томск, 1982, с. 46—48.

Ким Е. Ф. К вопросу возделывания золотого корня (родиолы розовой) в предгорьях Алтая.— В кн.: Проблемы освоения лекарственных ресурсов Сибири и Дальнего Востока: Тез. докл. Всесоюз. конф. 18—20 окт. Новосибирск, 1983, с. 33—35.

Ким Е. Ф. Эколого-биологические особенности родиолы розовой и ее интродукция в предгорную зону Алтая.— Изв. СО АН СССР. Сер. биол. наук, 1983, № 15, вып. 3, с. 66—71.

Ким Е. Ф., Днепровский Ю. М. Морфо-биологические особенности семян золотого корня.— В кн.: Успехи изучения лекарств. растений Сибири. Томск, 1973, с. 52—55.

Кириллов О. И. Опыт фармакологической регуляции стресса.— Владивосток, 1966.— 106 с.

Кириллов О. И., Дардымов И. В. Влияние элеутерококка на катаболические изменения, вызываемые у растущих крысят кортизоном, тиреоидином и 6-метилтиоурацилом.— В кн.: Элеутерококк и другие адаптогены из дальневосточных растений: Матер. по изучению женьшеня и других лекарств. средств Дальнего Востока. Владивосток, 1966, № 7, с. 55—61.

Княжко А. А., Сморнюк С. А., Гарман М. П. Изменения проницаемости мембран при ожоговой болезни и возможности ее коррекции галаскорбином.— В кн.: Патология мембранной проницаемости. М., 1975, с. 30.

Колмакова Л. Ф., Кутолина Н. И. Клинические наблюдения над действием экстрактов левзеи, элеутерококка и золотого корня у больных сахарным диабетом и другими заболеваниями.— В кн.: Стимуляторы центр. нервной системы. Томск, 1966, с. 131—132.

Комар В. В., Грицюк Я. Г., Кіт С. М. и др. Вивчення андрогенної дії витяжок лікарських рослин Поділля, Полісся і Карпат. — Фармацевтич. ж., 1981, № 5, с. 49—52.

Кондрашева М. Н., Лесогорова М. Н., Шноль С. Э. Метод определения неорганического фосфата по спектрам поглощения молибдатных комплексов в ультрафиолете.— Биохимия, 1965, № 3, с. 567—572.

Коряк А. Д. Рационально использовать природные запасы родиолы розовой в Горном Алтае.— В кн.: Вопросы географии Горного Алтая. Барнаул, 1976, с. 97—101.

Коряк А. Д. Разнообразие морфологических признаков Rhodiola rosea как показатель генофонда вида.— В кн.: Седьмое Всесоюзн. совещание по вопросам изучения и освоения флоры и растительности высокогорий: Тез. докл., 5—7 июля 1977 г. Новосибирск, 1977, с. 220—221.

Косенко Е. А. Сравнительное исследование энергетического обмена в печени и скелетной мышце крысы и кролика.— Биохимия, 1981, № 8 с. 1389—1395.

Кочетова Л. А. Функциональные изменения вегетативных рефлексов под влиянием брома и кофеина.— Ж. невропат. и психиатр., 1955, № 1, с. 29—34.

Красик Е. Д., Морозова Э. С., Петрова К. П. и др. Новые данные о терапии астенических состояний (клинические перспективы использования экстракта золотого корня).— В кн.: Актуальные вопросы психофармакологии. Кемерово, 1970а, с. 298—300.

Красик Е. Д., Петрова К. П., Рогулина Г. А. К вопросу об адаптогенно-стимулирующем действии экстракта золотого корня.— В кн.: Матер. Всесоюз. и V Свердловской област. конф. невропатологов, психиатров и нефрохирургов 26—29 мая 1970 г. Свердловск, 1970б, с. 215—217.

Красная книга: Дикорастущие виды флоры СССР, нуждающиеся в охране/Под ред. А. Л. Тахтаджяна.— Л., 1975.— 51 с.

Красная книга Казахской ССР. Ч. 2. Растения.— Алма-Ата, 1981.— 262 с.

Краснов Е. А. Флавоноиды родиолы перистонадрезной и горноколосника колючего.— В кн.: Исследование лекарственных препаратов природного и синтетического происхождения. Томск, 1975, с. 95—97.

Краснов Е. А., Вейц Л. А. Исследование эфирного масла родиолы розовой (Rhodiola rosea).— В кн.: Стимуляторы центр. нервной системы. Томск, 1968, вып. 2, с. 18—20.

Краснов Е. А., Деева А. И. К вопросу расширения сырьевой базы в производстве экстракта родиолы розовой.— В кн.: Изучение препаратов растительного и синтетического происхождения: Тез. докл. межобл. конф. Ч. 2. Томск, 1978, с. 72—73.

Краснов Е. А., Демиденко Л. А. Флавоногликозиды Rhodiola krylovii.— Химия природн. соед., 1984, № 1, с. 106—107.

Краснов Е. А., Дувидзон Л. М., Хныкина Л. А. Сравнительная характеристика очищенных экстрактов родиолы розовой (Rhodiola rosea L.).— В кн.: Некоторые вопросы фармакогнозии дикорастущих и культивируемых растений Сибири. Томск, 1969, с. 82—85.

Краснов Е. А., Дувидзон Л. М., Хныкина Л. А., Евстигнеева Р. П. Фитохимическое исследование золотого корня. Сообщение 1.— В кн.: Стимуляторы центр. нервной системы. Томск, 1966, с. 72—76.

Краснов Е. А., Зотова М. И., Нехода М. Ф. и др. Стимулирующее действие препаратов из видов Rhodiola L.— Растит. ресурсы, 1978, т. 14, вып. 1, с. 90—92.

Краснов Е. А., Куваев В. Б., Хоружая Т. Г. Хемосистематическое исследование видов Rhodiola L.— Растит. ресурсы, 1978, т. 14, вып. 2, с. 153—160.

Краснов Е., Полетаева Т., Саратиков А. и др. (Krasnov E., Poletaeva T., Saratikov A. et al.). Studies of the Chemical Composition of plants Rhodiola species.— In: Second Internat. Confer. on Chem. and Biotechnol. of biologically active natur. products.— Budapest, 1983, p. 154.

Краснов Е., Саратиков А., Полетаева Т. (Krasnov E., Saratikov A., Poletaeva T.). Phenolic compounds from certain plants of Siberian flora and their pharmacological activity.—

In: Internat. Confer. Polyphenols JIEP, 84. — Plovdiv, Bulgaria, 1984, A-35.

Краснов Е. А., Саратиков А. С., Суров Ю. П. Растения семейства толстянковых.— Томск, 1979.— 207 с.

Краснов Е. А., Хоружая Т. Г., Драник Л. И. и др. 6-О-галлоиларбутин из Rhodiola cocainea. — Химия природн. соед., 1975, № 4, с. 474—478.

Красноженов Е. П. Влияние некоторых стимуляторов центральной нервной системы на неспецифическую иммунобиологическую реактивность организма: Дис. ... канд. мед. наук.— Томск, 1969.— 259 с.

Красноженов Е. П. Изменение неспецифической иммунологической реактивности животных под влиянием родозина, экстракта элеутерококка и пиридрола.— Изв. СО АН СССР. Сер. биол. наук, 1970, № 10, вып. 2, с. 139—140.

Красноженов Е. П., Харламов Ю. П. Влияние родозина и пиридрола на некоторые показатели неспецифической иммунологической реактивности организма.— В кн.: Стимуляторы центр. нервной системы. Томск, 1968, вып. 2, с. 140—142.

Крестовников А. Н. Очерки по физиологии физических упражнений.— М., 1951.— 531 с.

Крогулевич Р. Е., Ростовцева Т. С. Хромосомные числа цветковых растений Сибири и Дальнего Востока.— Л., 1984.— 286 с.

Кругликов Р. И. Процесс консолидации и некоторые его нейрохимические механизмы.— Усп. физиол. наук, 1978, № 3, с. 3—28.

Крылов Г. В. Травы жизни.— Новосибирск, 1969.— 264 с.

Крылов Г. В., Казаринова Н. В. Продуктивность золотого корня и его рациональное использование.— В кн.: Охрана горных ландшафтов Сибири. Новосибирск, 1973, с. 162—164.

Куваев В. Б. Рекомендации по охране лекарственных и родственных им растений.— М., 1984.— 51 с.

Кулак И. А. Физиология утомления при умственной и физической работе человека.— Минск, 1968.— 272 с.

Куркин В. А., Запесочная Г. Г. Химический состав и фармакологические свойства растений рода родиола (обзор).— Хим.-фарм. журнал, 1986, № 10, с. 1231—1244.

Куркин В. А., Запесочная Г. Г., Горбунов Ю. Н. и др. Химическое исследование некоторых видов родов Rhodiola L. и Sedum L. и вопросы их хемосистематики.— Растит. ресурсы, 1986б, № 3, с. 310—319.

Куркин В. А., Запесочная Г. Г., Клязника В. Г. Флавоноиды корневищ Rhodiola rosea. I. Глюкозиды трицина. — Химия природн. соед., 1982, № 5, с. 581—584.

Куркин В. А., Запесочная Г. Г., Щавлинский А. Н. Флавоноиды корневищ Rhodiola rosea L.— Химия природн. соед., 1984а, № 3, с. 390.

Куркин В. А., Запесочная Г. Г., Щавлинский А. Н. Флавоноиды надземной части Rhodiola rosea L.— Химия природн. соед., 1984б, № 5, с. 657—658.

Куркин В. А., Запесочная Г. Г., Шавлинский А. Н. Терпеноиды корневищ Rhodiola rosea.— Химия природн. соедин., 1985а, № 5, с. 632—636.

Куркин В. А., Запесочная Г. Г., Щавлинский А. Н. и др. Метод определения подлинности и качества корневищ родиолы розовой.— Хим.-фарм. ж., 1985, № 3, с. 185—190.

Лазарев Н. В. Стимуляция лекарственными средствами сопротивляемости организма к инфекции.— Казан. мед. ж., 1961, № 5, с. 7—12.

Лазарев Н. В. Состояние неспецифически повышенной сопротивляемости и онкология.— В кн.: Матер. конф. по проблеме профилактики, лечения рака и поисков противораковых средств из дальневосточного лекарственного сырья. Владивосток, 1963, с. 3—11.

Лапин И. П., Щелкунов Е. Л. О значении строения боковой цепи аминопропиональных производных иминодибензила и хлорфенотиазина для их фармакологической активности.— В кн.: Экспериментальные исследования антидепрессантов. Л., 1968, с. 130—164.

Ласинскайте А. Б. Факторы естественного иммунитета при экспериментальном листериозе: Дис. ... канд. мед. наук. Томск, 1965.— 296 с.

Леванидов Л. Я. Марганец в минеральном питании растений.— В кн.: Биохимическая роль марганца в растениях. Челябинск, 1967, с. 3.

Левина Л. В., Крендаль Ф. П., Александрова И. В. и др. Перспективы дальнейшего фармакологического исследования препаратов из биомассы культуры ткани родиолы розовой. — В кн.: Культура клеток растений и биотехнология: Тез. докл. 4-й Всесоюз. конф. Кишинев, 1983, с. 78—79.

Лейник М. В. К учению о физиологических основах рационального режима труда и отдыха.— Киев, 1951, 131 с.

Лейтес С. М. Физиология и патология жировой ткани. — М., 1954.— 113 с.

Лестровая Н. Н. Биологический синтез пептидных связей.— Усп. биол. химии, 1958, № 3, с. 97—132.

Летунов С. П., Мотылянская Р. Е. О методах оценки показателей работоспособности аппарата кровообращения при значительных мышечных напряжениях.— В кн.: Пробл. спортивной медицины. М., 1965, с. 70—71.

Ливкина Е. Г., Соловьева А. И. Влияние элеутерококка на титр агглютининов при иммунизации антибиотикорезистентными и антибиотикочувствительными штаммами салмонелл.— В кн.: Матер. XXIII научн. сессии Хабаровского мед. ин-та. Хабаровск, 1965, с. 132—133.

Литвинова В. Н., Рогозкин В. А. Влияние мышечной деятельности на интенсивность включения лейцина-C^{14} и апанина-C^{14} в белки мышц.— Укр. біохім. ж., 1970, № 4, с. 450—452.

Лукоянова М. А., Бирюзова В. И. Ультраструктура бактериальных мембран и активность ферментов цепи переноса электронов.— Биохимия, 1965, № 3, с. 529—533.

Макарочкин Б. А., Ярусов В. И. Галогены в золотом корне.— В кн.: Научн. тр. Новосибирского гос. пед. ин-та. Новосибирск, 1969, вып. 37, с. 18—20.

Макарченко А. Ф., Златин Р. С., Ройтруд Б. А. О природе хеморецепции структур заднего гипоталамуса.— Проблемы физиол. гипоталамуса. Киев, 1973, № 7, с. 46—51.

Мандрик В. Ю., Голышкин Л. В. Эмбриологическое исследование некоторых видов семейства Crassulaceae.— Ботанический ж., 1973, № 2, с. 263—272.

Марина Т. Ф. Влияние стимуляторов ЦНС растительного происхождения на рефлекторную деятельность спинного мозга.— В кн.: Стимуляторы центр. нервной системы. Томск, 1966, с. 31—36.

Марина Т. Ф. Влияние препаратов золтого корня на биоэлектрическую активность коры головного мозга при различной степени изоляции ее от стволовых образований.— В кн.: Стимуляторы центр. нервной системы. Томск, 1968, вып. 2, с. 27—31.

Марина Т. Ф. Влияние препаратов родиолы розовой на холинергические процессы в центральной нервной системе.— В кн.: Успехи изучения лекарств. растений Сибири. Томск, 1973, с. 85—87.

Марина Т. Ф., Агаркова В. П. Влияние родозина и родиолозида на центральные эффекты фенамина.— В кн.: Лекарственные растения Дальнего Востока. Владивосток, 1973, № 11, с. 157—161.

Марина Т. Ф., Алексеева Л. П. Влияние родозина и родиолозида на электроэнцефалограмму кроликов.— В кн.: Стимуляторы центр. нервной системы. Томск, 1968, вып. 2, с. 22—26.

Марина Т. Ф., Алексеева Л. П. Влияние препаратов золотого корня на ЦНС.— В кн.: Современные проблемы фармакологии: Матер. III съезда фармакологов СССР. Киев, 1971, с. 169.

Марина Т. Ф., Алексеева Л. П. Влияние препаратов золотого корня на двигательную активность животных и некоторые показатели функционального состояния головного и спинного мозга.— В кн.: Лекарств. растения Дальнего Востока. Владивосток, 1973, вып. 11, с. 152—156.

Марина Т. Ф., Алексеева Л. П., Агаркова В. П. Влияние препаратов золотого корня на некоторые центральные эффекты фенамина и аминазина.— В кн.: Вопр. физиологии и морфологии человека и животных. Семипалатинск, 1971, с. 133—134.

Марина Т. Ф., Алексеева Л. П., Плотникова Т. М. Влияние препаратов родиолы розовой на спонтанную биоэлектрическую активность и электрографические реакции коры больших полушарий и некоторых подкорковых структур.— Изв. СО АН СССР. Сер. биол. наук, 1973, № 3, с. 85—89.

Марина Т. Ф., Краснов Е. А., Саратиков А. С. Сравнительная характеристика биологически активных веществ родиолы.— В кн.: Проблемы освоения лекарственных ресурсов Сибири и Дальнего Востока: Тез. докл. Всесоюз. конф. Новосибирск, 1983, с. 129—131.

Марина Т. Ф., Плотникова Т. М. Влияние родозина на электрографические реакции коркового и лимбического происхождения.— В кн.: Сб. матер. пятой научн. конф. физиологов, биохимиков и фармакологов Зап.-Сиб. объединения. Томск, 1973, с. 258—259.

Марина Т. Ф., Прищеп Т. П. К фармакологии золотого корня.— Изв. СО АН СССР. Сер. биол.-мед. наук, 1964, № 4, вып. 1, с. 49—55.

Марина Т. Ф., Саратиков А. С., Найденова М. И., Замощина Т. А. Электроэнцефалографический анализ центрального действия препаратов родиолы (золотого корня).— В кн.: Новые данные об элеутерококке и других адаптогенах. Владивосток, 1981, с. 131—134.

Марина Т. Ф., Фисанова Л. Л. Влияние гликозида золотого корня салидрозида на некоторые стороны обмена катехоламинов в мозге мышей.— В кн.: Механизмы адаптации и компенсации физиологических функций в экстремальных условиях: Тр. Зап.-Сиб. объедин. физиологов, биохимиков и фармакологов. Томск, 1977, с. 290.

Марина Т. Ф., Фисанова Л. Л., Плотникова Т. М. Влияние препаратов золотого корня на функциональное состояние и некоторые показатели обмена моноаминов в структурах головного мозга.— В кн.: Фармакология — здравоохранению: Тез. IV Всесоюз. съезда фармакологов. Л., 1976, с. 130.

Матлина Э. Ш., Рахманова Т. Б. Метод определения адреналина, норадреналина, дофамина и дофа в тканях.— В кн.: Методы исследования некоторых систем гуморальной регуляции.— М., 1967, с. 136—143.

Матлина Э. Ш., Щедрина Р. Н., Ширинян Э. А. Методы определения содержания дофамина в биологическом материале.— Тр. по новой аппаратуре и методикам. М., 1969, № 8, с. 98—104.

Меерсон Ф. З. Пластическое обеспечение функции организма.— М., 1967.—318 с.

Меерсон Ф. З. Гиперфункция. Гипертрофия. Недостаточность сердца.— М., 1968.— 388 с.

Меерсон Ф. З. Механизм адаптации организма к высотной гипоксии и проблема профилактики.— Патол. физиология и эксперим. терапия, 1973а, № 3, с. 7—15.

Меерсон Ф. З. Общий механизм адаптации и профилактики.— М., 1973в.— 360 с.

Меерсон Ф. З. Адаптация, стресс и профилактика.— М., 1981.— 278 с.

Меньших Ю. Ю. Рефлекторная регуляция функциионального состояния мышц при деятельности.— В кн.: Матер. конф. по проблеме адаптации, тренировки и другим способам повышения устойчивости организма. Сталино, 1960, с. 92—93.

Мешалова А. Н., Фрезинова И. Б. Влияние кортизона на процессы иммуногенеза.— Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1960, № 8, с. 23—28.

Мешкова Н. П. Дипептиды скелетной мускулатуры — карнозин и ансерин.— Усп. биол. химии, 1964, № 6, с. 86—107.

Мешкова Н. П., Северин С. Е. Практикум по биохимии животных.— М., 1950.— 290 с.

Мещерякова Э. И., Михайлова М. Н., Абрамейцев В. Д. Изучение действия экстракта золотого корня с использованием метода ММРJ.— В кн.: Вопросы реабилитации больных нервно-психическими заболеваниями. Томск, 1975, с. 180—182.

Минкина Н. А., Люблина Е. И. Привыкание к ядам и состояние неспецифически повышенной сопротивляемости.— В кн.: Гигиена применения, токсикология пестицидов и клиника отравлений. Киев, 1968, № 6, с. 711—718.

Могилевский А. Я. Некоторые особенности функциинональной организации ретикуло-гипоталамических аппаратов и их воздействия на кору больших полушарий.— В кн.: Физиология и патофизиология лимбико-ретикулярной системы. М., 1971, с. 12—16.

Науменко Е. В. Центральная регуляция гипофизарно-надпочечникового комплекса.— Л., 1971.— 162 с.

Нейфах С. А., Здродовская Е. П., Казакова Т. Б. и др. О механизме действия и о регуляции активности ферментов гликолиза.— В кн.: Актуальные вопросы современной биохимии. М., 1962, с. 148—172.

Нетеса В. А., Вставская Ю. А. Влияние жидкого экстракта родиолы розовой на регенерацию печени.— В кн.: Проб-

лемы освоения лекарств. ресурсов Сибири и Дальнего Востока: Тез. докл. Всесоюз. конф. 18—20 окт. Новосибирск, 1983, с. 211.

Никитина И. В., Александрова И. В., Данилина А. Н. Влияние гормонов на рост каллусных тканей женьшеня и родиолы розовой.— В кн.: Культура клеток растений и биотехнология: Тез. докл. 4-й Всесоюз. конф. Кишинев, 1983, с. 78—79.

Нухимовский Е. Л. Экологическая морфология некоторых лекарственных растений в естественных условиях их произрастания. Сообщение 2. Rhodiola rosea L.— Растит. ресурсы, 1974, т. 10, вып. 3, с. 221—226.

Одинцов Ю. Н. Изменение некоторых иммунобиологических показателей при экспериментальном листериозе у животных, подвергнутых воздействию аэроионов различных полярностей и магнитного поля: Дис. ... канд. мед. наук.— Томск, 1965.— 366 с.

Олейниченко В. Ф. Влияние экстрактов элеутерококка и золотого корня на функциональное состояние органа слуха работающих в шумных цехах Томского электромеханического завода и пилотов Томского аэропорта.— В кн.: Стимуляторы центр. нервной системы. Томск, 1966, с. 124—127.

Пангарова Т. Т., Запесочная Г. Г. Строение флавоноидов из Rhodiola algida.— Химия природн. соед., 1975, № 6, с. 712—720.

Панков Ю. А., Усватова И. Я. Флуорометрический метод определения 11-оксикортикостероидов в плазме периферической крови.— В кн.: Методы клинической биохимии гормонов и медиаторов. М., 1966, с. 29.

Пашинский В. Г., Яременко К. В. Методические подходы к поиску противоопухолевых препаратов из лекарственных растений и некоторые результаты исследований.— Бюл. СО АМН СССР, 1983, № 1, с. 78—80.

Петрунькина А. М. Практическая биохимия.— Л., 1961. — 428 с.

Пізов В. Ю., Бартков Я. Ф. Рідкісні лікарські рослини субальпійского і альпійського поясів українських Карпат та їх охорона.— Фармацевт. ж., 1973, № 2, с. 92—94.

Пичурина Р. А. Адаптогенное действие экстрактов женьшеня, элеутерококка и левзеи при некоторых патологических реакциях периферической крови: Дис. ... канд. мед. наук. — Томск, 1963.— 226 с.

Полежаев Л. В., Ахабадзе Л. В., Музлаева Н. А., Язвич М. П. Регенерация миокарда крысы под влиянием рибонуклеиновой кислоты и пирогенала.— Докл. АН СССР, 1962, т. 145, № 5, с. 1180—1183.

Полетаева Т. И., Александрова И. В., Бакиновский Л. В. Исследование биологически активных веществ в культуре ткани родиолы розовой.— В кн.: Культура клеток растений и биотехнология: Тез. докл. 4-й Всесоюз. конф. Кишинев, 1983, с. 78.

Полетаева Т. И., Александрова И. А., Краснов Е. А. Продуцирование биологически активных веществ в культуре клеток Rhodiola rosea.— В кн.: Актуальные проблемы фармакологии и поиска новых лекарственных препаратов. Томск, 1984, с. 149—152.

Положенцева М. И. Сравнительные данные о влиянии жидких экстрактов женьшеня и элеутерококка на выработку антител и вес иммунизированных животных.— В кн.: Автореф. докл.

второй научн. конф. Хабаровского отд. Всесоюз. биохим. общества. Хабаровск, 1964, с. 109—110.

Положенцева М. И., Быховцева Т. Л. Влияние жидких экстрактов корней женьшеня и элеутерококка на выработку антител (агглютининов) у кроликов.— В кн.: Элеутерококк и другие адаптогены из дальневосточных растений: Матер. по изучению женьшеня и других лекарственных средств Дальнего Востока. Владивосток, 1966, № 7, с. 73—75.

Положий А. В., Ревякина Н. В. Биология развития золотого корня в районе Катунского хребта (Алтай).— Растит. ресурсы, 1976, т. 12, вып. 1, с. 53—59.

Положий А. В., Ревякина Н. В., Ким Е. Ф., Свиридова Т. П. Родиола розовая, золотой корень Rhodiola rosea L.— В кн.: Биология растений Сибири, нуждающихся в охране. Новосибирск, 1985, с. 85—114.

Положий А.В., Суров Ю. П. Ареалы, фитоценотическая приуроченность и прогноз запасов левзеи сафлоровидной и родиолы розовой в Южной Сибири.— В кн.: Ресурсы дикорастущих лекарственных растений СССР: Матер. Всесоюз. научно-технич. совещания по изучению и использов. запасов дикорастущих лекарственных растений. ВИЛР, 25—27 марта 1970 г. М., 1972, с. 113—116.

Положий А. В., Суров Ю. П. Род Rhodiola в Южной Сибири.— В кн.: Ареалы растений флоры СССР. Л., 1976, вып. 3, с. 170—173.

Положий А. В., Суров Ю. П., Выдрина С. Н. Некоторые итоги изучения ресурсов лекарственных растений в Туве.— В кн.: Успехи изучения лекарственных растений Сибири: Матер. межвузовской научн. конф. Томск, 1973, с. 3—5.

Помыткин Ю. М. Влияние кортизона на активность гексокиназы в тканях белых крыс в условиях острой гипоксии.— Бюл. эксперим. биол. и мед., 1964, № 11, с. 40—42.

Прищеп Т. П., Хоружая Т. Г., Хныкина Л. А. и др. Таблетки с экстрактом родиолы.— Фармация, 1980, № 4, с. 31—33.

Ревина Т. А. Влияние стимуляторов центральной нервной системы на некоторые показатели углеводно-фосфорного обмена головного мозга при мышечной деятельности различной длительности: Дис. ... канд. биол. наук.— Томск, 1968.— 192 с.

Ревина Т. А., Краснов Е. А. Биологические особенности и химический состав родиолы перистонадрезной в условиях культуры.— Растит. ресурсы, 1975, т. 11, вып. 1, с. 119—123.

Ревина Т. А., Краснов Е. А., Свиридова Т. П. и др. Биологические особенности и химический состав Rhodiola rosea L., выращиваемой в Томске.— Растит. ресурсы, 1976, т. 12, вып. 3, с. 355—360.

Ревина Т. А., Свиридова Т. П., Степанюк Г. Я. Биологические особенности родиолы в культуре.— В кн.: Охрана, рациональное использование и воспроизводство природных ресурсов Алтайского края. Барнаул, 1975, с. 267—270.

Ревина Т. А., Свиридова Т. П., Степанюк Г. Я. Влияние эколого-географической природы посадочного материала на биологические особенности родиолы розовой при интродукции ее в лесную зону Западной Сибири.— В кн.: Биологические закономерности изменчивости и физиология приспособления интродуцируемых растений: Тез. докл. Черновцы, 1977, с. 118.

Ревякина Н. В. К изучению биологических особенностей и запасов золотого корня и маральего корня в Центральном Алтае.— Изв. СО АН СССР. Сер. биол. наук, 1973, № 1, вып. 2, с. 58—64.

Редкие и исчезающие растения Сибири.— Новосибирск, 1980.— 224 с.

Ресурсы лекарственных растений Восточного Казахстана.— Алма-Ата, 1984.— 160 с.

Рогозкин В. А. Мышечная деятельность и протеолитическая активность мышц, печени и почек.— Вопр. мед. химии, 1959, № 5, с. 358—361.

Рогозкин В. А., Комкова А. И. Электрофоретическое разделение на бумаге аденозинфосфорных кислот.— Укр. биохим. ж., 1961, т. 33, № 5, с. 709—712.

Рогозкин В. А., Моржевиков Н. В. Влияние спортивного напитка на восстановление работоспособности.— Теор. и практ. физ. культуры, 1961, т. 24, № 7, с. 508—510.

Рогозкин В. А., Яковлев Н. Н. Азотистый обмен при мышечной деятельности различного характера.— Укр.биохим. ж., 1960, т. 32, № 6, с. 899—910.

Розин М. А. Резистентогенное действие женьшеня, дибазола и прозерина.— В кн.: Матер. к изуч. женьшеня и др. лекарств. раст. Дальнего Востока. Владивосток, 1963, № 5, с. 123—128.

Ромейс Б. Микроскопическая техника.— М., 1954.— 718 с.

Русин В. Я. О роли некоторых отделов нервной системы и эндокринных желез в развитии неспецифической сопротивляемости организма.— Физиол. ж. СССР, 1968, № 5, с. 545—553.

Руцай С. В., Меерсон Ф. З. Влияние адаптации к высотной гипоксии на концентрацию серотонина в структурах головного мозга крысы.— Бюл. экспер. биол. и мед., 1973, № 10, с. 35—36.

Рябинин В. Е., Вальдман Б. М. Тканевое дыхание и энергетическое обеспечение обменных процессов в токсемической стадии ожоговой болезни.— В кн.: Методические основы острой ожоговой токсемии. Омск, 1977, с. 6—26.

Савченко М. Н. Об образовании так называемого «чехла» на корнях одуванчика.— Ботанич. ж., 1956, № 3, с. 335—346.

Сагайдак Л. П., Пазникова О. Г. О влиянии золотого корня на реактивность организма и выработку столбнячного антитоксина у кроликов.— В кн.: Стимуляторы центр. нервной системы. Томск, 1966, с. 97—98.

Сальник Б. Ю. Влияние некоторых стимуляторов центральной нервной системы на энергетическое обеспечение мышечной деятельности различной длительности: Дис. ... докт. мед. наук.— Томск, 1970.— 353 с.

Сальник Б. Ю., Капустина В. А. Влияние некоторых стимуляторов ЦНС на тканевое дыхание и активность сукциноксидазной и цитохромной систем при мышечной деятельности различной длительности.— В кн.: Стимуляторы центр. нервной системы. Томск, 1968, вып. 2, с. 75—76.

Сальник Б. Ю., Чердынцев С. Г., Телешева В. А., Капустина В. А. К механизму стимулирующего действия экстракта элеутерококка, родозина и пиридрола при мышечных нагрузках. — В кн.: Стимуляторы центр. нервной системы. Томск, 1968, вып. 2, с. 89—91.

Самойлов Н. Н. Влияние экстрактов корней элеутерококка и женьшеня на течение и исход экспериментального мышиного

тифа.— В кн.: Итоги изучения элеутерококка в Советском Союзе. Владивосток, 1966, с. 49—50.

Самойлов Н. Н. Влияние экстракта корней элеутерококка и пенициллина на течение паратифозной инфекции.— В кн.: Матер. по фармакологии природных лекарств. Хабаровск, 1967, с. 17—18.

Самойлов Н. Н. Влияние экстракта элеутерококка и левомицетина на течение паратифозной инфекции у мышей.— В кн.: Стимуляторы центр. нервной системы. Томск, 1968, вып. 2, с. 147—150.

Саратиков А. С. Камфара (фармакология и клиническое применение).— Томск, 1966а.— 273 с.

Саратиков А. С. Некоторые итоги изыскания и изучения стимуляторов центральной нервной системы растительного происхождения.— В кн.: Стимуляторы центр. нервной системы. Томск, 1966б, с. 3—23.

Саратиков А. С. Золотой корень (родиола розовая).— 2-е изд.— Томск, 1974.— 155 с.

Саратиков А. С., Аксенова Р. А., Зотова М. И. и др. К фармакологии золотого корня.— В кн.: I Всесоюз. съезд фармацевтов: Матер. докл. в секциях. М., 1967, с. 66—67.

Саратиков А. С., Бердиев Н. Б., Адамчук Л. В. Влияние родиолозида, пиридрола и аурантина на азотистый обмен в скелетных мышцах крыс при физической работе.— Докл. АН ТаджССР, 1982, т. 25, № 104, с. 622—625.

Саратиков А. С., Краснов Е. А., Хныкина Л. А., Дувидзон Л. М. Выделение и химическое исследование индивидуальных биологически активных веществ из родиолы розовой и четырехлепестной.— Изв. СО АН СССР. Сер. биол.-мед. наук, 1967, № 5, вып. 1, с. 54—60.

Саратиков А., Краснов Е., Хныкина Л. и др. (Saratikov A., Krasnov E., Chnykina L.). Rhodiolosid, ein neues Glykosid aus Rhodiola rosea und seine pharmakologische Eigenschaften.— Pharmazie, 1968, Bd. 23, № 7, S. 302—305.

Саратиков А. С., Марина Т. Ф., Калико И. М. Стимулирующее действие золотого корня на высшие отделы головного мозга.— Изв. СО АН СССР. Сер. биол.-мед. наук, 1965, т. 8, вып. 2, с. 120—125.

Саратиков А. С., Марина Т. Ф., Фисанова Л. Л. Влияние препаратов золотого корня на серотонинергические процессы в центральной нервной системе.— Биологические науки, 1978а, 6.

Саратиков А. С., Марина Т. Ф., Фисанова Л. Л. О механизме влияния салидрозида на обмен катехоламинов мозга.— Вопросы мед. химии, 1978б, № 5, с. 624—628.

Саратиков А. С., Пичурина Р. А. Адаптогенное действие некоторых растительных стимуляторов при патологических реакциях периферической крови.— Изв. СО АН СССР, Сер. биол. наук, 1965, т. 4, № 1, с. 113—119.

Саратиков А. С., Ревина Т. А., Рыжов А. И., Сальник Б. Ю. Влияние пиридрола на энергетический метаболизм головного мозга при длительной мышечной деятельности.— Бюл. эксперим. биол. и мед., 1971, т. 11, с. 35—38.

Саратиков А. С., Сальник Б. Ю. Влияние некоторых стимуляторов центральной нервной системы на обмен веществ при дозированной мышечной нагрузке.— В кн.: Матер. IX Всесоюз. на-

учн. конф. по физиологии, морфологии, биохимии и биомеханике мышечной деятельности. М., 1966, № 3, с. 20—21.

Саратиков А. С., Сальник Б. Ю. Влияние некоторых стимуляторов ЦНС на энергетическое обеспечение мышечной деятельности.— В кн.: Пленум правления Всесоюз. фармакологического общества, посвященный 100-летию со дня рождения В. И. Ленина (22—23 октября 1969 г.). Ереван, 1969а, с. 31—33.

Саратиков А. С., Сальник Б. Ю. Влияние некоторых стимуляторов ЦНС на энергетическое обеспечение мышечной деятельности.— В кн.: Фармакология двигательной деятельности: Матер. Второго симпозиума. М., 1969б, с. 52— 58.

Саратиков А. С., Сальник Б. Ю., Дамбуева Э. А. Влияние стимуляторов ЦНС на мобилизацию и использование липидов при мышечной деятельности различной длительности.— В кн.: Биологически активные вещества флоры и фауны Дальнего Востока и Тихого океана. Владивосток, 1971, с. 37—38.

Саратиков А. С., Сальник Б. Ю., Капустина В. А., Бахарева Г. И. Влияние пиридрола на энергетический метаболизм крыс при мышечной деятельности различной длительности.— Биол. науки, 1972, № 8, с. 35—41и.

Саратиков А. С., Сальник Б. Ю., Ревина Т. А. и др. Биохимическая характеристика стимулирующего действия родозина при дозированной мышечной нагрузке.— Изв. СО АН СССР. Сер. биол.-мед. наук, 1968, вып. 5, № 1, с. 108—115.

Саратиков А. С., Сальник Б. Ю., Феоктистова Г. И. и др. Биологическая характеристика действия растительных стимуляторов при дозированной нагрузке.— В кн.: Фармакология и химия: Матер. XI Всесоюз. конф. фармакологов. М., 1965, с. 295—296.

Саратиков А. С., Скакун Н. П. Желчеобразование и желчегонные средства.— Томск, 1977.— 273 с.

Саратиков А. С., Тузов С. Ф. Влияние левзеи сафлоровидной на физическую работоспособность и некоторые функциональные показатели организма.— Изв. СО АН СССР. Сер. биол.-мед. наук, 1963, вып. 12, № 3, с. 126—132.

Саратиков А. С., Чердынцев С. Г., Тихонова Н. М. и др. Влияние стимуляторов ЦНС родиолозида и пиридрола на функцию коры надпочечников и вилочковой железы при мышечной нагрузке различной длительности.— Изв. СО АН СССР. Сер. биол. наук, 1969, вып. 15, № 3, с. 72—76.

Свиридова Т. П. К изучению биологических особенностей золотого корня при введении его в культуру.— Бюл. Сиб. бот. сада, Томск, 1978, вып. 11, с. 50—54.

Свиридова Т. П. Введение в культуру родиолы перистонадрезанной в лесной зоне Западной Сибири.— Бюл. Сиб. бот. сада, 1980, вып. 12, с. 35—42.

Свиридова Т. П. Интродукция некоторых видов рода Rhodiola L. в лесную зону Западной Сибири: Дис. ... канд. биол. наук.— Томск, 1982, с. 168.

Свиридова Т. П., Ревина Т. А. Агротехника возделывания родиолы розовой.— Томск, ЦНТИ, 1978, № 32.

Свиридонов Г. М. Лесной огород.— М.: Молодая гвардия, 1984.— 222 с.

Северин С. Е. Образование и использование богатых энергией фосфорных соединений в мышечной ткани в норме и при некоторых патологических состояниях.— Усп. совр. биол., 1959, т. 48, № 2, с. 123—135.

Скулачев В. П. Соотношение окисления и фосфорилирования в дыхательной цепи.— М., 1962.— 156 с.

Скулачев В. П. Аккумуляция энергии в клетке.— М., 1969.— 440 с.

Скулачев В. П. Трансформация энергии в биомембранах.— М., 1972.— 248 с.

Соболевская К. А., Минаева В. Г. К изучению флоры Алтая как источника флавоновых веществ.— Изв. СО АН СССР, 1961, № 4, с. 68—72.

Соколов С. Я., Ивашин В. М., Запесочная Г. Г. и др. Исследование активности новых веществ, выделенных из родиолы розовой.— Хим.-фарм. ж., 1985, № 11, с. 1367—1371.

Сороковой В. И., Владимиров Ю. А. Повреждение митохондрий при аноксии.— В кн.: Биофизика. Молекулярная патология мембранных структур. М.: ВИНИТИ, 1975, с. 11.

Степанов Э. В., Крылов Г. В. Золотой корень высокогорных районов Кузбасса.— Изв. СО АН СССР, Сер. биол. наук, 1973, вып. 10, № 2, с. 53—58.

Степанюк Г. Я., Ревина Т. А. Содержание полифенольных соединений у перспективных видов родиол при введении их в культуру.— В кн.: Изучение препаратов растительного и синтетического происхождения. Томск, 1978, с. 13—14.

Субботник С. И. Применение препаратов кола и их стимулирующая роль при дальних полетах.— Вест. возд. флота, 1936, № 12, с. 14—15.

Субботник С. И. О применении кола при высотных полетах в качестве стимулятора.— В кн.: Вопр. мед. обеспечения авиации. М., 1939, № 2, с. 103—141.

Судаков К. В. Системные механизмы эмоционального стресса. — М., 1981. — 230 с.

Суров Ю. П. Продуктивность золотого корня на территории Северо-Восточного Алтая.— Изв. СО АН СССР. Сер. биол.-мед. наук, 1965, т. 8, № 2, с. 160.

Суров Ю. П. Запасы Rhodiola rosea в горах Алтая и Западных Саян.— В кн.: Успехи изучения лекарств. растений Сибири. Томск, 1973, с. 8—10.

Суров Ю. П., Выдрина С. Н., Курбатский В. И. Запасы родиолы розовой и родиолы перистонадрезной в Тувинской АССР.— В кн.: Вопросы биологии. Томск, 1978, с. 57—65.

Суров Ю. П., Краснов Е. А., Зотова М. И. Инструкция по сбору и сушке родиолы розовой.— В кн.: Инструкции, аннотации и другие материалы по применению медицинских средств. М., 1974, № 6, с. 25—28.

Суров Ю. П., Краснов Е. А., Солярик П. С., Выдрина С. Н. Химическое исследование и запасы родиолы перистонадрезной Rhodiola pinnatifida A. Boriss. в Туве.— Изв. СО АН СССР. Сер. биол. наук, 1973, т. 10, № 2, с. 64—69.

Суров Ю. П., Сахарова Н. А., Сутормина Н. В. Ресурсы лекарственного и плодово-ягодного сырья в Горном Алтае.— Томск, 1981.— 242 с.

Суров Ю. П., Тутубалина В. Н. Экология, ценотические связи и запасы родиолы розовой и левзеи сафлоровидной на Алтае.— В кн.: Исследование лекарств. препаратов природного и синтетического происхождения. Томск, 1975, с. 35—41.

Тахтаджян А. Л. Система и филогения цветковых растений.— М.—Л., 1966.— 611 с.

Тихонова Н. М., Чердынцев С. Г., Пичурина Р. А. Влияние родозина и пиридрола на печень при мышечной нагрузке.— Изв. СО АН СССР. Сер. биол. наук, № 15, вып. 3, с. 153—157.

Тодоров Й. Клинические лабораторные исследования в педиатрии.— София, 1963.— 874 с.

Толпышев Б. А. Нигро-стриатные механизмы в генезе фенаминовой стереотипии. — В кн.: Фармакологическое и физиологическое изучение функции хвостатого ядра. Чита, 1981, с. 64—75.

Триполитова А. А. Применение кортизона для снижения резистентности белых мышей к листериям.— Тр. Томского НИИ вакцин и сывороток. Томск, 1960, т. 12, с. 178—183.

Триполитова А. А., Бекетова З. П., Воронина Л. Д. и др. Характеристика некоторых иммунологических показателей организма на фоне действия препаратов золотого корня.— В кн.: Стимуляторы центр. нервной системы. Томск, 1966, с. 85—90.

Триполитова А. А., Козлова Ю. Г., Михайлова Т. Н. Влияние препаратов золотого корня на иммунологическую реактивность организма.— В кн.: Стимуляторы центр. нервной системы. Томск, 1968, № 2, с. 143—146.

Трощенко А. Г., Кутикова Г. А. Родиолозид из Rhodiola rosea и Rhodiola quadrifida L.— Химия природн. соед., 1967, № 4, с. 244—249.

Тузов С. Ф. Сравнительная характеристика действия некоторых стимуляторов центральной нервной системы на мышечную работоспособность человека.— В кн.: Стимуляторы центр. нервной системы. Томск, 1968, № 2, с. 156—161.

Утевский О. М. Роль катехоламинов в регуляции функции организма.— В кн.: Проблемы нейроэндокринной регуляции. М.-Л., 1966, с. 93—113.

Уткин Л. А. Народные лекарственные растения Сибири. — М.-Л., 1931.— 133 с.

Фармакопейная статья. Корневища и корни родиолы розовой. ФС 42-2126-83.

Фармакопейная статья. Экстракт родиолы розовой жидкий. ФС 42-2163-84.

Фатеева А. П. Применение экстракта золотого корня при артериальной гипотонии.— В кн.: Стимуляторы центр. нервной системы. Томск, 1966, с. 121—123.

Фатеева А. П. Изменение артериального давления под действием экстракта золотого корня у больных гипотонией.— В кн.: Стимуляторы центр. нервной системы. Томск, вып. 2, с. 168—171.

Федоров Ю. В., Васильева О. А., Васильев Н. В. О влиянии некоторых стимуляторов растительного происхождения на выработку антител и иммуноморфологические показатели при клещевом энцефалите.— В кн.: Стимуляторы центр. нервной системы. Томск, 1966, с. 99—105.

Флора Западной Сибири. Томск, 1931, т. 6, с. 1047; 1961, т. 12, с. 3316.

Флора СССР.— М., 1939, т. 9, с. 29.

Фольборт Г. В. Физиологическая картина процессов истощения и восстановления органов.— В кн.: Физиология процессов истощения и восстановления. Харьков, 1941, с. 5—12.

Фольборт Г. В. Процессы утомления и восстановления высшей нервной деятельности и практическое значение их изучения.— Избр. труды. Киев, 1962, с. 363—378.

Фролова Г. И., Просандеева Г. Ф., Ларионова Л. В., Масленникова Г. В. Применение настойки золотого корня при лечении пародонтоза.— Стоматология, 1981, № 1, с. 81—82.

Хайдаев Ц., Меньшикова Т. А. Лекарственные растения в монгольской медицине: Историко-медицинское исследование. — Улан-Батор, 1978.— 192 с.

Хныкина Л. А., Зотова М. И. К фармакогностическому изучению родиолы розовой.— Аптечное дело, 1966, № 6, с. 34—38.

Ходько Л. М. Выделение биологически активных веществ и получение рациональных препаратов из родиолы розовой: Дис. ... канд. биол. наук.— Томск, 1968.— 103 с.

Хоружая Т. Г., Краснов Е. А. Углеводный состав некоторых растений семейства толстянковых.— В кн.: Матер. научно-практич. конф. по проблеме «Основы развития фармации и изыскания новых способов изготовления лекарств и методов их исследования». Тюмень, 1970, с. 103—104.

Хохлов Г. С. Влияние родозина на токсическое действие азотнокислого стрихнина у белых мышей.— В кн.: Стимуляторы центр. нервной системы. Томск, 1968а, вып. 2, с. 120—122.

Хохлов Г. С. Влияние экстракта элеутерококка и родозина на продолжительность жизни белых мышей в герметическом пространстве.— В кн.: Стимуляторы центр. нервной системы. Томск, 1968б, вып. 2, с. 123—125.

Цанев Р. Г., Марков Г. Г. К вопросу о количественном спектрофотометрическом определении нуклеиновой кислоты.— Биохимия, 1960, № 1, с. 151—159.

Чаговец Н. Р. Биохимические изменения в мышцах в период отдыха после физической работы.— Укр. биохим. ж., 1957, т. 29, № 4, с. 450—457.

Чаговец Н. Р. Биохимические изменения в мышцах при повторной работе в зависимости от продолжительности отдыха между нагрузками.— Укр. биохим. ж., 1959а, т. 30, № 5, с. 661—668.

Чаговец Н. Р. Биохимические изменения в мышцах, вызываемые однократной и повторной работой большой продолжительности.— Укр. биохим. ж., 1959б, т. 31, № 2, с. 204—214.

Чаговец Н. Р. Саркоплазматические белки мышц при работе и отдыхе.— Вопр. мед. химии, 1962, № 6, с. 599—603.

Чаговец Н. Р. О влиянии янтарной кислоты на протекание восстановительных процессов в скелетной мышце после интенсивной деятельности.— В кн.: Терапевтическое действие янтарной кислоты. Пущино, 1976, с. 77—79.

Чердынцев С. Г. К вопросу о механизме взаимоотношения вилочковой и половых желез со щитовидной железой.— В кн.: Сб. докл. 2-й научн. конф. физиологов, биохимиков и фармакологов Западно-Сибирского объединения, посвященной XXII съезду КПСС. Томск, 1961, с. 164—165.

Чердынцев С. Г. Функция щитовидной железы кроликов при беременности.— Учен. записки Томского désinstituta, Томск, 1967, т. 23, с. 155—158.

Чердынцев С. Г. Физиологические механизмы действия некоторых стимуляторов ЦНС и роль эндокринного аппарата в реализации защитного влияния этих веществ: Автореф. дис. ... докт. биол. наук.— Томск, 1970, 33 с.

Чердынцев С. Г., Барковская Г. Е., Лопухова В. В. Влияние родозина, пиридрола и экстракта элеутерококка на функцию коры надпочечников интактных животных. —

В кн.: Стимуляторы центр. нервной системы. Томск, 1968, вып. 2, с. 99—103.

Чердынцев С. Г., Зотова М. И. К механизму торможения лейкоцитарной реакции экстрактом золотого корня.— В кн.: Стимуляторы центр. нервной системы. Томск, 1966, с. 80—82.

Черепанов С. К. Сосудистые растения СССР.— Л., 1981.— 511 с.

Черкашин Г. В. Влияние экстракта элеутерококка колючего и препарата золотого корня (родозина) на течение экспериментального листериоза.— В кн.: Стимуляторы центр. нервной системы. Томск, 1966а, с. 91—96.

Черкашин Г. В. Влияние жидкого экстракта элеутерококка и родозина на течение экспериментального листериоза: Дис. ... канд. мед. наук.— Томск, 1966б.— 194 с.

Черкашин Г. В. Изменение неспецифической резистентности организма к листерийной инфекции под влиянием экстракта элеутерококка и родозина.— Тр. Томского НИИ вакцин и сывороток. Томск, 1967, т. 19, № 262—266.

Черкашин Г. В. Изменение резистентности животных к экспериментальному листериозу под влиянием препаратов элеутерококка и родозина.— Изв. СО АН СССР. Сер. биол.-мед. наук, 1968, № 5, вып. 1, с. 116—121.

Шавров Л. А. Морфологическая изменчивость растений, переселенных в Полярноальпийский ботанический сад.— В кн.: Переселение растений на Полярный Север. Ч. 2. Л., 1967.

Шаров П. А. Влияние стимуляторов центральной нервной системы на двигательную активность крыс и содержание норадреналина в стволе головного мозга.— Фармакол. и токсикол., 1967, № 5, с. 535—533.

Шатерников В. А., Савчук Л. А. Определение содержания свободных жирных кислот в плазме крови колориметрическим методом.— Лаб. дело, 1964, № 10, с. 598.

Яковлев Н. Н. Очерки по биохимии спорта.— М., 1955. — 264 с.

Яковлев Н. Н. Биохимические закономерности упражняемости и их реализация в процессе тренировки.— Вопр. мед. химии, 1957, № 3, с. 163—176.

Яковлев Н. Н. Проблема биохимической адаптации мышц в зависимости от характера их деятельности.— Ж. общ. биол., 1958, № 6, с. 417—427.

Яковлев Н. Н. Проблема устойчивого состояния при мышечной деятельности.— Вопр. мед. химии, 1961, № 2, с. 120—132.

Яковлев Н. Н. О некоторых принципиальных вопросах биохимии спорта.— Теор. и практ. физ. культуры, 1963а, № 3, с. 58—61.

Яковлев Н. Н. Сравнительно-биохимическая оценка особенностей энергетического обмена поперечно-полосатых мышц в зависимости от их функционального профиля.— Тез. докл. I Всесоюз. биохим. съезда. М.—Л., 1963б, № 1, с. 21—22.

Яковлев Н. Н. Биохимия.— М., 1964.— 247 с.

Яковлев Н. Н. Физиологические аспекты выносливости при мышечной деятельности.— Физиол. ж. СССР, 1970, № 9, с. 1263—1275.

Яковлев Н. Н. Биохимия спорта.— М., 1974.— 288 с.

Ямпольская Л. И. Суперкомпенсация в содержании гликогена мышц в периоде отдыха после работы различного ритма и длительности.— Физиол. ж. СССР, 1950, № 6, с. 749—754.

Ямпольская Л. И. Биохимические изменения в мышцах тренированных и нетренированных животных под влиянием малых нагрузок.— Физиол. ж. СССР, 1952, № 1, с. 91—99.

Яременко К. В. Стресс и метастазирование опухолей. — В кн.: Метастазирование злокачественных опухолей. Л., 1971, с. 153—162.

Яременко К. В. Основные аспекты применения элеутерококка в онкологии.— В кн.: Новые данные об элеутерококке и других адаптогенах. Владивосток, 1982, с. 75—82.

Яременко К. В., Дементьева Л. А., Зуева Е. П. Предупреждение рецидивирования и метастазирования экспериментальных опухолей с помощью некоторых препаратов из лекарственных растений.— В кн.: Проблемы освоения лекарств. ресурсов Сибири и Дальнего Востока: Тез. докл. Всесоюз. конф. Новосибирск, 1983, с. 243—244.

Яременко К. В., Дементьева Л. А., Краснов Е. А. (Yaremenko K. V., Dementeva L. A., Krasnov E. A.). Antitumor properties of Rhodiola rosea Extract and its components.— In: Internat. Confer. Polyphenols JIEP, 84. Plovdiv, Bulgaria, 1984, B-11.

Barker S., Summerson W. The colorimetric determination of lactic acid in biological material.— J. Biol. Chem., 1941, № 138, p. 535—554.

Bradley Ph. (Брэдли Ф.) Прямое действие некоторых веществ на ретикулярную формацию ствола мозга.— В кн.: Ретикулярная формация мозга. М., 1962, с. 119—141.

Bridel M., Béguin C. Isolation of rutoside, asparagine and a new glucoside, hydrolysable by emulsin, salidroside from Salix triandra L.— C. G. Hebd. Seances Acad. Sci., 1926, vol. 183, p. 321—323.

Byfield J., Scherbaum O. Amino acid control of RNA synthesis in an animal cell (Tetrahymena) and its relation to some aspects of gene expression.— Exptl. Cell. Res., 1968, № 49, p. 202—206.

Coldstein M., Freedman L., Backstrom T. The inhibition of catecholamine biosynthesis by apomorphine.— J. Pharm. and Pharmacol., 1970, № 22, p. 715—717.

Cook L., Weidley E. Behavioral effects of some psychopharmacological agents.— An. N. Y. Acad. Sci., 1957, № 66, p. 740—753.

Corne L. J., Pickering R. W., Warner B. T. A method for assessing the effects of drugs on the central actions of 5-hydroxytryptamine.— Brit. J. Pharmacol., 1963, № 20, p. 106—120.

Crepea S., Magnin G., Seastone C. Effect of ACTH and cortisone on phagocytosis.— Proc. Exptl. Biol. Med., 1951, № 77, p. 704—706.

Crow T. Catecholamine-containing neurones and electrical self-stimulation. I. A review of some date.— Psychol. Med., 1972, № 2, p. 414—421.

Embden G., Habs H. Über chemische und biologische Veränderungen der Muskulatur nach öfter wiederholter faradischer Reizung.— Z. Ztschr. Physiol. Chem., 1927, № 171, S. 16—39.

Estler C. J. Effect of amphetamine-type psychostimulants on brain metabolism.— Adv. Pharmacol. and Chemother., 1975, № 13, p. 305—357.

Ferris R. M., Tang L. M., Russel A. V. Effects of apomorphine in vitro on the uptake and release of catecholamines in crude sinaptosomal preparations of rat striatum and hypothalamus. Biochem. Pharmacol., 1975, vol. 24, № 16, p. 1523—1527.
Fraser D., Mahler H. Effects of diamines on the protoplastinfecting agent derived from T_2 bacteriophage.— J. Amer. Chem. Soc., 1958, vol. 80, p.6456—6458.
Fulder S. D. (Фулдер С. Д.). Роль женьшеня в регуляции стресса гипоталамусом и гипофизом.— В кн.: Новые данные об элеутерококке и других адаптогенах. Владивосток, 1981, с. 113—118.
Glowinski J., Snyder S., Axelrod J. Subcellular localization of H^3-norepinephrine in the rat brain and the effect of drugs.— J. Pharmacol., 1966, vol. 152, p. 282—292.
Gordon R., Cherkes A. Production of unesterified fatty acids from isolated rat adipose tissue incubated in vitro.— Proc. Soc. Sxp. Biol. Med., 1958, vol. 97, p. 150—151.
Green D. Mitochondrial structure and function.— Lab. Investig., 1959, № 8, p. 443—459.
Green D. (Грин Д.) Митохондрия.— В кн.: Структура и функция клетки. М., 1964, с. 216—231
Green H., Sawyer J. L. Intracellular distribution of serotonin in rat brain. I. Effect of reserpine and monoamine exidase inhibitors, tranylcypromine and iproniasid.— Arch. Int. Pharmacodyn., 1962, vol. 135, № 3—4, p. 426—441.
Hornykiewicz O. Dopamine in the basal ganglia.— Brit. Med. Bull., 1973, vol. 29, p. 171—178.
Ingle D.— In: The chemistry and physiology of hormones. Washington, 1944, 83.— Цит. по: Горизонтов П. Д., Протасова Т. Н. Роль АКТГ и кортикостероидов в патологии. М., 1968.
Ishiguro T., Koga N., Takamura K., Maruyama T. Components of the flowers of Osmanthus fragrans.— J. Pharm. Soc. Japan, 1955, vol. 75, p. 781—785. C. A. 49, 16358.
Kerr S. Über die Abspaltung von Purinsubstanz bei ermidender Arbeit isolierten Troschmuskeln.— Ztschr. Physiol. Chem., 1932, Bd. 210, S. 181—193.
Kikuchi Masao. Yakugaku Zasshi.— J. Pharm. Soc. Jap., 1984, vol. 104, № 5, p. 535—539. РЖХ, 1985, GE, 155.
Leninger A. Physiology of mitochondria.— In: Enzymes: units of biological structure and function. N. Y., 1956, p. 217—233.
Leninger A. (Ленинджер А.). Митохондрия. Молекулярные основы структуры и функции.— М., 1966.— 316 с.
Leninger A. (Ленинджер А.). Биохимия.— М., 1976.— 680 с.
Leninger A., Gregg Ch. Dependence of respiration on phosphate and phosphate acceptor in submitochondrial systems. II. Sonic fragments.— Biochim. Biophys. Acta, 1963, vol. 78, p. 27—44.
Mabry T. Y., Markham K. R.. Thomas M. B. The systematic identification of flavonoids.— Berlin-Heidelberg-N. Y., 1970, p. 35.
Margaria R. Biomechanics and energetics of muscular exercise.— Oxford, 1976.— 86 p.
Mell C. Dyes, tannins and medicines from Rhodiola rosea.— Textile colorist. 1938, vol 60, № 715, p. 483—484.
Millward D., Daviews C., Hallyday D.—. Fed. Proc., 1982, vol. 41, p. 2686—2691.
Mitchell P. Chemiosmotic hypothesis of oxidative phosphorylation.— Nature. 1967, vol. 213, p. 137.

Mitchell P., Moyle J. Estimation of membrane potential and pH differences across the cristal membrane of rat liver mitochondria.— Europ. J. Biochem., 1969, № 7, p. 471—484.

Rose W., 1937.— Цит. по: Майстер А. Биохимия аминокислот. М., 1961. 530 с

Rosecrans Iohn A. Differences in brain area 5-hydroxytryptamine turnover and rearing behavior in rats and mice both sexes.— Eur. J. Pharmacol.. 1970, vol. 9, № 3, p. 379—382.

Scheminsky F. Versuche über Elektrotaxis und Elektronarcose.— Arch. gesam. Physiol., 1924, № 202, S. 200—216.

Schmidt F. Über den Nachweis von p-Oxyphenylalkylaminen mit 1,2-Nitrosonaphtol.— Pharmazeutische Zentralhalle, 1957. Bd. 96, S. 466—470.

Seifter S., Dayton S., Novic B.. Muntwyler E. Estimation of glycogen with the antrone reagent.— Arch. Biochem., 1950, vol. 25, p. 191—200.

Selye H. (Селье Г.) Очерки об адаптационном синдроме. — М., 1960.— 254 с.

Schimamoto T.. Sugayma J. Tyrosol (p-hydroxyphenylethyl alcohol) in Japanese wine sake.— J. Sci. Research Inst. (Japan), 1951, vol. 45, p. 139—143, C. A. 46. 2747.

Snyder S. H.. Axelrod J., Zweig M. A sensitive and specific fluorescence assay for tissue serotonin.— Biochem. Pharmacol., 1965, № 14, p. 831—835.

Thieme H. Zur Konstitution des Salidrosids, eines Phenolglicosids aus Salix triandra L.— Naturwissenschaften, 1964. Bd. 51, S. 360.

Thieme H. Die Phenolglykoside der Salicaceen. 4. Übersicht über neu isolierte Glykoside und neuere Arbeiten zur Strukturaufklärung.— Pharmazie, 1965, Bd. 20, S. 436—439.

Thieme H. Über die Identität der Glucoside Rhodiolosid und Salidrosid. — Pharmazie, 1969, Bd. 24, S. 118—119.

Thieme H., Walewska E., Winkler H.-J. Isolierung von Salidrosid aus Blättern von Rhododendron ponticum. — Pharmazie, 1969, Bd. 24, S. 783.

Thieme H., Winkler H.-J. Über das Vorkommen von Salidrosid in den Blättern der Preiselbeere (Vaccinium vitis-idaea L.).— Pharmazie, 1966, Bd. 21. S. 182.

Tedeschi D., Fowler Ph., Cromley W. et al. Effects of centrally acting drugs on confinement motor activity.— J. Pharmacol. Sci.. 1964, vol. 53, p. 1046—1050.

Veer W., Ourd P., Ribbers J. The isalation of 2- (4-hydroxyphenyl)-ethanol from ligustrum ovalifolium Hassk. Leaves.— Rec. Trav. Chem., 1957, vol. 76. p. 810—812.

Vermes I., Telegdy G., Lissak K. Correlation between hypothalamic serotonin content and adrenal function during acute stress. Effect of adrenal corticosteroids on hypothalamus serotonin content.— Acta physiol. Acad. Sci. hung.. 1973, vol. 43, № 1, p. 33—42.

Würtman R. I., Zigmond M. I. Pharmacologic tools in autonomic nervous system research.— Anesthesiology, 1968, vol. 29, p. 714—725.

Zak R.. Gutmann E., Vrbova G. Quantitative changes of muscle proteins after stimulation of the muscle.— Experientia, 1957, vol. 13, p. 80—81.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Глава I. Фармакогностическое и химическое исследование родиолы 3
Глава II. Биологические особенности родиолы в связи с интродукцией 40
Глава III. Стимулирующие свойства родиолы 69
Глава IV. Биохимический механизм стимулирующего действия родиолы 91
Глава V. Влияние родиолы на центральную нервную систему 150
Глава VI. Влияние родиолы на эндокринные железы и печень 180
Глава VII. Адаптогенные свойства родиолы 194
Глава VIII. Клинические исследования родиолы 216
Литература 228

Альберт Самойлович ***САРАТИКОВ***
Ефим Абрамович ***КРАСНОВ***

РОДИОЛА РОЗОВАЯ — ЦЕННОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ РАСТЕНИЕ
(золотой корень)

Редактор **Е. В. Лукина**
Художественный редактор **Р. М. Вазиев**
Технический редактор **Р. А. Прошенкина**
Корректоры **Т. В. Зибарева, Г. В. Астапенко**

ИБ 1887

Сдано в набор 25.04.86 г. Подписано в печать 17.08.87 г. КЗ07124
Формат $84 \times 108^1/_{32}$. Бумага типографская № 3. Гарнитура Литературная. Печать высокая. Печ. л. 8. Усл. печ. л. 13,44. Уч.-изд. л. 14,03. Тираж 80000 экз. Заказ 5082. Цена 1 р. 40 к.

Издательство ТГУ, 634029, Томск, ул. Никитина, 4.
Типография издательства «Красное Знамя», 634050, ГСП, Томск, пр. Фрунзе, 103.

В Издательстве Томского уиверситета готовится к выходу в свет сборник под редакцией д-ра биол. наук А. В. Положий **«Флора, растительность и растительные ресурсы Сибири»**, посвященный изучению развития ботанических исследований в Сибири. В сборнике большое внимание уделено систематике высших растений, геоботанике и ботаническому ресурсоведению (изучению лекарственных растений).